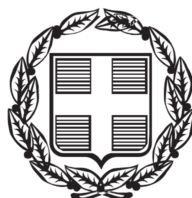


ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ **Αρ. Φύλλου 978**

28 Μαΐου 2015

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. απόφ. Ο-121/3η/27-4-2015

Τροποποίηση της αριθμ. 0-833/1876-10-2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ 135Β΄/24-1-2009) περί καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης», όπως έχει τροποποιηθεί και ισχύει.

ΤΟ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1β, 1δ και 10 και του άρθρου 2 του Ν. 1316/1983 (ΦΕΚ Α΄ 3/11-01-1983) όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με το άρθρο 1 του Ν. 1965/1991 (ΦΕΚ Α΄ 146/26-09-1991).

2. Το άρθρο 6 παρ. Ι εδ. 6 του Ν. 1316/1983 (ΦΕΚ Α΄ 3/11-01-1983) όπως αντικαταστάθηκε από το αρθ. 25 περίπτωση 2 του Ν. 3730/2008 (ΦΕΚ Α΄ 262/23-12-2008).

3. Τις διατάξεις της Δ.ΥΓ.3σ/Γ.Π. 32221 απόφαση (ΦΕΚ 1049 Β΄/29-4-2013) περί Εναρμόνισης Της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2001/83/ΕΚ (1.311 28-11-2001).

4. Τις διατάξεις της αριθμ. 282371/31-05-2006 (ΦΕΚ Β΄ 731/16-06-2006) κοινής υπουργικής απόφασης περί Εναρμόνισης Της Ελληνικής Νομοθεσίας προς τις ΟΔ.2001/82/ΕΚ (1.311 28-11-2001) και 2004/28/ΕΚ(Ι 136/30-04-2004).

5. Τις διατάξεις της ΔΥΓ 3α/7567/23-07-2008 (ΦΕΚ Β΄ 1562/06-08-2008) περί Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2003/94/ΕΚ (1.262 14-10-2003).

6. Τις διατάξεις της αριθμ. 313314/25-01-1994 (ΦΕΚ Β΄ 52/28-01-1994) υπουργικής απόφασης «Θέσπιση γενικών αρχών και κατευθύνσεων για την Παρασκευή φαρμάκων προοριζομένων για κτηνιατρική χρήση, σε συμμόρφωση με την ΟΔ.91/412/ΕΟΚ (Ι228 17-08- 1991).

7. Την Τ.Ε. 1/2015 Εισήγηση του Τμήματος Επιθεώρησης του ΕΟΦ.

8. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Την τροποποίηση της αριθμ. 0-833/18η/6-10-2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ 135Β΄/24-1-2009) περί καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» όπως έχει τροποποιηθεί από τις αποφάσεις:

1) αριθμ. 23022 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 779/29-04-2009,

2) αριθμ. 69251 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 2255/20-10-2009,

3) αριθμ. 62060 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 1586/30-09-2010,

4) αριθμ. 0-209/7 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 2115/22-09-2011,

5) αριθμ. 0-379/73η απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 1631/10-05-2012,

6) αριθμ.0-9/1η/21-1-2013 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 351/19.2.2013,

7) αριθμ. 0-156/3η/13-3-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 1200/12.5.2014,

8) αριθμ. 0-379/12η/15-9-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 2857/23-10-2014, ως ακολούθως:

i) Το Κεφάλαιο 3 (Εγκαταστάσεις και εξοπλισμός) να αντικατασταθεί με το κείμενο που επισυνάπτεται.

ii) Το Κεφάλαιο 5 (Παραγωγή) να αντικατασταθεί με το κείμενο που επισυνάπτεται.

iii) Το Κεφάλαιο 8 (Παράπονα, ελαττώματα ποιότητας και ανακλήσεις προϊόντων) να αντικατασταθεί με το κείμενο που επισυνάπτεται.

iv) Το Μέρος ΙΙ (Βασικές Απαιτήσεις για τις Δραστικές Ουσίες που χρησιμοποιούνται ως Πρώτες Ύλες) να αντικατασταθεί με το κείμενο που επισυνάπτεται.

Μέρος 1

Κεφάλαιο 3: ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

Γενικά

3.1. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να βρίσκονται σε περιβάλλον το οποίο, εξεταζόμενο σε συνδυασμό με μέτρα προστασίας της παραγωγής, παρουσιάζει τον ελάχιστο κίνδυνο πρόκλησης επιμολύνσεως σε υλικά ή προϊόντα.

3.2. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να συντηρούνται με προσοχή, έτσι ώστε οι επιδιορθώσεις και οι εργασίες συντήρησης να μην εμφανίζουν κανένα κίνδυνο για την ποιότητα των προϊόντων. Πρέπει να καθαρίζονται και, όπου πρέπει, να απολυμαίνονται σύμφωνα με λεπτομερείς γραπτές διαδικασίες.

3.3. Ο φωτισμός, η θερμοκρασία, η υγρασία και ο εξαερισμός πρέπει να είναι κατάλληλος και έτσι ώστε να μην επηρεάζονται δυσμενώς, αμέσως ή εμμέσως, είτε τα φαρμακευτικά προϊόντα κατά τη διάρκεια παρασκευής τους και εναποθήκευσης, είτε η ακριβής λειτουργία του εξοπλισμού.

3.4. Οι εγκαταστάσεις πρέπει να σχεδιάζονται και εξοπλίζονται έτσι ώστε να παρέχουν τη μέγιστη δυνατή προστασία ενάντια στην είσοδο εντόμων ή άλλων ζώων.

3.5. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για να παρεμποδίζεται η είσοδος μη εξουσιοδοτημένων προσώπων. Οι χώροι παραγωγής, εναποθήκευσης και ποιοτικού ελέγχου δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν περάσματα από προσωπικό που δεν εργάζεται σ' αυτούς.

Χώρος παραγωγής

3.6. Η διασταυρούμενη επιμόλυνση θα πρέπει να προλαμβάνεται για όλα τα προϊόντα με τον κατάλληλο σχεδιασμό και τη λειτουργία των εγκαταστάσεων παραγωγής.

Τα μέτρα για την πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης θα πρέπει να είναι αντίστοιχα με τους κινδύνους. Οι αρχές της Διαχείρισης του Κινδύνου Ποιότητας θα πρέπει να χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση και τον έλεγχο των κινδύνων.

Ανάλογα με το επίπεδο του κινδύνου, μπορεί να είναι αναγκαίες ειδικές εγκαταστάσεις και ειδικός εξοπλισμός για την παρασκευή και /ή συσκευασία, για τον έλεγχο των κινδύνων που παρουσιάζονται από ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα.

Ιδιαίτερες παροχές απαιτούνται για την παραγωγή φαρμακευτικού προϊόντος που παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο στην περίπτωση που:

i. ο κίνδυνος δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς από τα ληφθέντα λειτουργικά και/ ή τεχνικά μέτρα,

ii. τα επιστημονικά δεδομένα από την τοξικολογική αξιολόγηση δεν υποστηρίζουν ελεγχόμενο κίνδυνο (π.χ. πιθανότητα αλλεργίας από εξαιρετικά ευαισθητοποιούντα υλικά όπως β- λακτάμες), ή

iii. τα σχετικά όρια καταλοίπων, που προέρχεται από την τοξικολογική αξιολόγηση, δεν μπορούν να προσδιοριστούν ικανοποιητικά με επικυρωμένη αναλυτική μέθοδο.

Περαιτέρω οδηγίες μπορούν να αναζητηθούν στο Κεφάλαιο 5 και στα Παραρτήματα 2, 3, 4, 5 και 6.

3.7. Οι εγκαταστάσεις πρέπει κατά προτίμηση να είναι διαμορφωμένες με τέτοιο τρόπο ώστε η παραγωγή να μπορεί να γίνεται σε χώρους που συνδέονται με μία λογική σειρά που αντιστοιχεί στην αλληλουχία των εργασιών και στα απαιτητά επίπεδα καθαριότητας.

3.8. Η επάρκεια του χώρου εργασίας και αποθήκευσης κατά τη διάρκεια της παραγωγής πρέπει να επιτρέπει τη μεθοδική και ορθολογική τοποθέτηση εξοπλισμού και υλικών ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος σύγχυσης μεταξύ διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων ή των συστατικών τους, να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος παράλειψης ή εσφαλμένης εφαρμογής κάποιου από τα στάδια παρασκευής ή ελέγχου.

3.9. Όπου α' ύλες και πρωταρχικά υλικά συσκευασίας, ενδιάμεσα ή χύμα προϊόντα εκτίθενται στο περιβάλλον, οι εσωτερικές επιφάνειες (τοίχοι, πατώματα και οροφές) πρέπει να είναι λείες, χωρίς ραγίσματα και ανοικτούς αρμούς, να μη πέφτουν από αυτές λεπτώς διαμερισμένα υλικά και να επιτρέπουν τον εύκολο και αποτελεσματικό καθαρισμό και, αν χρειάζεται, απολύμανση.

3.10. Οι σωληνώσεις, τα φωτιστικά, οι εξαερισμοί και άλλες υπηρεσίες πρέπει να σχεδιάζονται και τοποθετούνται σε μέρη που να αποφεύγεται η δημιουργία εσοχών που είναι δύσκολο να καθαριστούν. Για λόγους συντήρησης, πρέπει, όσο είναι δυνατόν, να είναι προσιτές από το εξωτερικό των χώρων παρασκευής.

3.11. Οι αποχετεύσεις πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους και να έχουν φρεάτια συλλογής. Όπου είναι δυνατόν, τα ανοικτά κανάλια πρέπει να αποφεύγονται αλλά, αν είναι αναγκαίο, τότε αυτά πρέπει να είναι ρηχά ώστε να είναι εύκολος ο καθαρισμός και η απολύμανση τους.

3.12. Οι χώροι παραγωγής πρέπει να αερίζονται επαρκώς, με μέσα ελέγχου του αέρα (συμπεριλαμβανομένης της θερμοκρασίας και, όπου απαιτείται, της υγρασίας και φιλτραρίσματος) κατάλληλα και για τα προϊόντα, και για τις εργασίες που γίνονται μέσα σ' αυτούς και για το εξωτερικό περιβάλλον.

3.13. Το ζύγισμα α' υλών πρέπει να γίνεται σε ξεχωριστό δωμάτιο ζύγισης σχεδιασμένο για τον σκοπό αυτό.

3.14. Σε περιπτώσεις που δημιουργείται σκόνη (π.χ. κατά τη δειγματοληψία, τη ζύγιση, την ανάμειξη, την κατεργασία και τη συσκευασία ξηρών προϊόντων), πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα για να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση και να διευκολύνεται ο καθαρισμός.

3.15. Οι εγκαταστάσεις για τη συσκευασία των φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να σχεδιάζονται ειδικώς και να διαμορφώνονται έτσι ώστε να αποφεύγονται αναμείξεις ή διασταυρούμενες επιμολύνσεις.

3.16. Οι χώροι παραγωγής πρέπει να φωτίζονται καλά, ιδιαίτερα όπου εκτελούνται οπτικοί εν σειρά έλεγχοι

3.17. Οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της παραγωγής πρέπει να γίνονται μέσα στο χώρο παραγωγής υπό την προϋπόθεση ότι δεν επάγουν κανένα κίνδυνο για την παραγωγή.

Χώροι αποθήκευσης

3.18. Οι χώροι εναποθήκευσης πρέπει να έχουν επαρκή χωρητικότητα ώστε να μπορεί να γίνεται μεθοδική εναποθήκευση των διαφόρων κατηγοριών υλικών και προϊόντων: α' ύλες και υλικά συσκευασίας ενδιάμεσα, χύμα και τελικά προϊόντα, προϊόντα σε καραντίνα, προϊόντα για διάθεση, απορριφθέντα, επιστραφέντα ή ανακληθέντα.

3.19. Οι χώροι εναποθήκευσης πρέπει να σχεδιάζονται ή προσαρμόζονται έτσι ώστε να εξασφαλίζουν καλές συνθήκες αποθήκευσης. Ιδιαιτέρως, πρέπει να είναι καθαροί και ξηροί και να διατηρούνται μέσα σε αποδεκτά

όρια θερμοκρασίας. Όπου απαιτούνται ειδικές συνθήκες αποθήκευσης (π.χ. θερμοκρασία, υγρασία) αυτές πρέπει να παρέχονται, ελέγχονται παρακολουθούνται και καταγράφονται.

3.20. Χώροι υποδοχής και διαμετακόμιση πρέπει να παρέχουν προστασία σε υλικά και προϊόντα από τον καιρό. Οι χώροι υποδοχής πρέπει να είναι σχεδιασμένοι και εφοδιασμένοι έτσι ώστε να μπορούν, αν χρειάζεται, οι περιέκτες των εισερχομένων υλικών να καθαρίζονται πριν από την αποθήκευση

3.21. Όπου η καραντίνα εξασφαλίζεται με αποθήκευση σε ξεχωριστούς χώρους, οι χώροι αυτοί πρέπει να φέρουν σαφή επισήμανση και η πρόσβαση σ' αυτούς να επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένα πρόσωπα. Κάθε σύστημα που αντικαθιστά τη φυσική καραντίνα πρέπει να προσφέρει την ισοδύναμη ασφάλεια.

3.22. Για τις α' ύλες πρέπει κανονικά να υπάρχει ένας ξεχωριστός χώρος δειγματοληψίας. Αν η δειγματοληψία διενεργείται στο χώρο αποθήκευσης, πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να εμποδίζεται η επιμόλυνση ή διασταυρούμενη επιμόλυνση.

3.23. Για την εναποθήκευση απορριφθέντων, ανακληθέντων ή επιστραφέντων υλικών ή προϊόντων πρέπει να διατίθενται απομονωμένοι χώροι.

3.24. Πολύ δραστικά υλικά ή προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται σε ασφαλή χώρο

3.25. Τα τυπωμένα υλικά συσκευασίας θεωρούνται κρίσιμα και πρέπει να συμφωνούν με τις προδιαγραφές του φαρμακευτικού προϊόντος και πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην ασφαλή αποθήκευση των υλικών αυτών.

Χώροι ποιοτικού ελέγχου

3.26. Κανονικά, τα εργαστήρια ποιοτικού ελέγχου πρέπει να χωρίζονται από τους χώρους παραγωγής. Τούτο είναι ιδιαίτερα σημαντικό για εργαστήρια που προορίζονται για τον έλεγχο βιολογικών προϊόντων, μικροβιολογικών προϊόντων και ραδιοϊσοτόπων, που πρέπει επίσης να είναι χωρισμένα το ένα από το άλλο.

3.27. Τα εργαστήρια ελέγχου πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να είναι κατάλληλα για τις εργασίες που πρόκειται να εκτελούνται σ' αυτά. Πρέπει να παρέχεται επαρκής χώρος για να αποφεύγονται αναμείξεις και διασταυρούμενες επιμολύνσεις. Πρέπει να υπάρχει επαρκής κατάλληλος χώρος εναποθήκευσης για δείγματα και αρχεία.

3.28. Μπορεί, για την προστασία ευαίσθητων οργάνων από δονήσεις, ηλεκτρικές παρεμβολές, υγρασία, κ.λπ. να χρειάζονται ξεχωριστά δωμάτια.

3.29. Σε εργαστήρια στα οποία μεταχειρίζονται ορισμένες ειδικές ουσίες, όπως βιολογικά ή ραδιενεργά δείγματα, χρειάζονται ειδικές απαιτήσεις.

Βοηθητικοί χώροι

3.30. Οι χώροι αναψυχής και ανάπαυσης πρέπει να είναι ξεχωριστά από τους άλλους χώρους.

3.31 Οι εγκαταστάσεις για αποδυτήρια για πλύσιμο καθώς επίσης και οι τουαλέτες πρέπει να είναι εύκολα προσβάσιμες και επαρκείς για τον αριθμό των χρηστών. Οι τουαλέτες δεν πρέπει να επικοινωνούν άμεσα με τους χώρους παραγωγής ή εναποθήκευσης.

3.32. Τα συνεργεία συντήρησης πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ανεξάρτητα από τους χώρους παραγωγής. Αν στους χώρους παραγωγής αποθηκεύονται εξαρτήματα και εργαλεία, αυτά πρέπει να κρατούνται σε χώρους ή ερμάρια που προορίζονται ειδικά για το σκοπό αυτό.

3.33. Οι χώροι σταυλισμού των ζώων πρέπει να είναι καλά απομονωμένοι από τους άλλους χώρους, με ξεχωριστή είσοδο (πρόσβαση ζώων) και με εγκαταστάσεις αερισμού.

Εξοπλισμός

3.34. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή πρέπει να σχεδιάζεται, τοποθετείται και συντηρείται έτσι ώστε να ανταποκρίνεται στους σκοπούς για τους οποίους προορίζεται.

3.35. Οι εργασίες επιδιορθώσεων και συντήρησης δεν πρέπει να παρουσιάζουν κινδύνους για την ποιότητα των προϊόντων

3.36. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παρασκευή των προϊόντων πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να μπορεί να καθαρίζεται εύκολα και πλήρως. Πρέπει να καθαρίζεται σύμφωνα με λεπτομερείς και γραπτές διαδικασίες και να αποθηκεύεται μόνο σε καθαρή και ξηρή κατάσταση.

3.37. Ο εξοπλισμός πλυσίματος και καθαρισμού πρέπει να επιλέγεται και χρησιμοποιείται έτσι ώστε να μην αποτελεί πηγή επιμόλυνσης.

3.38. Ο εξοπλισμός πρέπει να εγκαθίσταται με τέτοιο τρόπο ώστε να προλαμβάνεται κάθε κίνδυνος επιμόλυνσης ή σφάλματος

3.39. Ο εξοπλισμός που προορίζεται για την παραγωγή δεν πρέπει να παρουσιάζει κινδύνους για τα προϊόντα.

Τα μέρη του εξοπλισμού παραγωγής που έρχονται σε επαφή με το προϊόν δεν πρέπει να αντιδρούν με αυτό, να μεταφέρουν ή απορροφήσουν ουσίες σε έκταση τέτοια που θα μπορούσε να επηρεασθεί η ποιότητα του προϊόντος και να παρουσιαστεί έτσι κάποια βλάβη.

3.40. Για τις εργασίες της παραγωγής και του ελέγχου πρέπει να διατίθενται ζυγοί και όργανα μέτρησης κατάλληλης κλίμακας και ακριβείας.

3.41. Τα όργανα μέτρησης, ζύγισης, καταγραφής και ελέγχου πρέπει να ρυθμίζονται (βαθμονομούνται) και να ελέγχονται σε τακτά διαστήματα με κατάλληλες μεθόδους. Πρέπει από τις δοκιμές αυτές να κρατούνται επαρκή γραπτά στοιχεία.

3.42. Οι σταθερές σωληνώσεις πρέπει να επισημαίνονται σαφώς ως προς το περιεχόμενο τους και, όπου μπορεί, για τη διεύθυνση ροής τους.

3.43. Σωλήνες για αποσταγμένο, απιονισμένο και, όπου πρέπει, και άλλοι υδροσωλήνες πρέπει να απολυμαίνονται με βάση γραπτές διαδικασίες όπου καθορίζονται λεπτομερώς τα όρια δράσης για μικροβιολογική επιμόλυνση και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται.

3.44 Ο ελαττωματικός εξοπλισμός πρέπει, αν είναι δυνατόν, να απομακρύνεται από τους χώρους παραγωγής και ελέγχου ποιότητας, ή τουλάχιστον να επισημαίνεται σαφώς ως ελαττωματικός.

Μέρος 1

Κεφάλαιο 5: ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Αρχή

Οι εργασίες παραγωγής πρέπει να ακολουθούν καθορισμένες διαδικασίες. και να συμμορφώνονται με τους Κανόνες Καλής Παρασκευής προκειμένου να εξασφαλισθεί η απαιτούμενη ποιότητα των προϊόντων και να είναι σύμφωνη με τις σχετικές άδειες παρασκευής και κυκλοφορίας στο εμπόριο.

Γενικά

5.1. Η παραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται και επιβλέπεται από αρμόδια πρόσωπα.

5.2. Κάθε χειρισμός των υλικών και προϊόντων, όπως η παραλαβή και καραντίνα δειγματοληψία, αποθήκευση, επισήμανση, κατεργασία, συσκευασία και διανομή πρέπει να γίνεται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες ή οδηγίες και, όπου είναι αναγκαίο, να καταγράφονται

5.3. Όλα τα εισερχόμενα υλικά πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι η αποστολή αντιστοιχεί με την παραγγελία. Οι περιέκτες πρέπει να καθαρίζονται όπου είναι αναγκαίο και να επισημαίνονται με τα καθορισμένα στοιχεία.

5.4. Ζημιές στους περιέκτες και κάθε άλλο πρόβλημα που μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα ενός υλικού πρέπει να διερευνάται, καταγράφεται και αναφέρεται στο Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας.

5.5. Τα εισερχόμενα υλικά και τα τελικά προϊόντα πρέπει να τίθενται σε κατάσταση φυσικής ή διοικητικής καραντίνας αμέσως μετά την παραλαβή ή κατεργασία, μέχρι να αποδεσμευθούν προς χρήση ή διανομή.

5.6. Ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα που αγοράζονται έτοιμα, πρέπει να υποβάλλονται στις ίδιες διαδικασίες κατά την παραλαβή σαν να είναι α΄ ύλες.

5.7. Όλα τα υλικά και προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται κάτω, από κατάλληλες συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή και με μεθοδικότητα ώστε να είναι δυνατός ο διαχωρισμός των παρτίδων και η ανακύκλωση των αποθεμάτων.

5.8. Οι έλεγχοι στις αποδόσεις και η αντιστοίχηση με τις ποσότητες, πρέπει να εκτελούνται όπως απαιτείται ώστε να εξασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν διαφορές έξω από τα αποδεκτά όρια.

5.9. Εργασίες σε διαφορετικά προϊόντα δεν πρέπει να εκτελούνται ταυτόχρονα ή διαδοχικά στην ίδια αίθουσα, εκτός κι αν δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος ανάμειξης ή διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

5.10. Σε κάθε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.

5.11. Όταν στις εργασίες χρησιμοποιούνται α' ύλες και προϊόντα και υλικά πρέπει να προστατεύονται από μικροβιακή ή άλλη επιμόλυνση.

5.12. Καθ' όλη τη διάρκεια της παρασκευής, όλα τα υλικά σι χύμα περιέκτες, τα κύρια μέρη του εξοπλισμού και, όπου είναι σκόπιμο, οι χρησιμοποιούμενοι χώροι πρέπει να επισημαίνονται ή να ταυτοποιούνται με κάποιο άλλο τρόπο με μία ένδειξη του προϊόντος ή του υπό κατεργασία υλικού, την ισχύ του (όπου μπορεί να γίνει) και με τον αριθμό παρτίδας. Όπου γίνεται, η ένδειξη αυτή πρέπει να περιλαμβάνει επίσης και το στάδιο παρασκευής.

5.13. Οι ετικέτες που μπαίνουν πάνω στους περιέκτες, στον εξοπλισμό ή στις εγκαταστάσεις πρέπει να είναι καθαρές, σαφείς και με το συμφωνημένο σχήμα της εταιρείας. Συχνά βοηθάει, εκτός από τα γράμματα στις ετικέτες, να χρησιμοποιούνται χρώματα που να δείχνουν καταστάσεις (π.χ. σε καραντίνα, εγκεκριμένο, απορριφθέν, καθαρό).

5.14. Πρέπει να πραγματοποιούνται έλεγχοι ώστε να εξασφαλίζεται άτι οι σωληνώσεις και άλλα μέρη του εξοπλισμού που χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά ορισμένων προϊόντων από τον ένα χώρο στον άλλο, συνδέονται με το σωστό τρόπο.

5.15. Κάθε παρέκκλιση από οδηγίες ή διαδικασίες πρέπει να αποφεύγεται όσο είναι δυνατόν. Αν γίνονται παρεκκλίσεις, αυτές πρέπει να είναι εγκεκριμένες γραπτώς από αρμόδιο πρόσωπο με τη συμμετοχή του Τμήματος Ποιότητας όταν είναι σκόπιμο.

5.16. Η πρόσβαση στις εγκαταστάσεις παραγωγής πρέπει να επιτρέπεται μόνο σε εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

5.17. Κανονικά, η παραγωγή μη φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να αποφεύγεται σε χώρους και με εξοπλισμό που προορίζεται για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων αλλά, όταν αυτό δικαιολογείται, επιτρέπεται με την εφαρμογή μέτρων για την πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης με φαρμακευτικά προϊόντα που περιγράφονται παρακάτω και στο Κεφάλαιο 3. Η παραγωγή και/ή αποθήκευση των συνθετικών δηλητηρίων, όπως τα φυτοφάρμακα (εκτός εάν αυτά χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων) και τα ζιζανιοκτόνα, δεν επιτρέπεται σε περιοχές που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή και / ή την αποθήκευση των φαρμακευτικών προϊόντων.

5.18. Η επιμόλυνση μιας α' ύλης ή ενός προϊόντος με άλλο υλικό ή προϊόν πρέπει να αποφεύγεται. Ο κίνδυνος αυτός της τυχαίας διασταυρούμενης επιμόλυνσης που προκύπτει από την ανεξέλεγκτη απελευθέρωση σκόνης, αερίων, ατμών, αερολυμάτων, γενετικού υλικού ή οργανισμών από δραστικές ουσίες, άλλες α' ύλες και προϊόντων κατά την παραγωγική διαδικασία, από κατάλοιπα στον εξοπλισμό και από τα προστατευτικά ενδύματα του χειριστή, θα πρέπει να αξιολογηθεί. Η σπουδαιότητα του κινδύνου αυτού ποικίλλει ανάλογα με τη φύση του επιμολυντή καθώς και του επιμολυσμένου προϊόντος. Προϊόντα στα οποία η επιμόλυνση είναι πιθανό να έχει μεγαλύτερη επίπτωση είναι τα ενέσιμα και εκείνα που χορηγούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, η επιμόλυνση όλων των προϊόντων θέτει σε κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενούς που εξαρτάται από τη φύση και την έκταση της επιμόλυνσης.

5.19 Η διασταυρούμενη επιμόλυνση θα πρέπει να αποτρέπεται εφιστώντας την προσοχή στο σχεδιασμό των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού, όπως περιγράφονται στο Κεφάλαιο 3. Αυτό θα πρέπει να υποστηρίζεται από τη δέουσα προσοχή στη διαδικασία σχεδιασμού και εφαρμογής όλων των σχετικών τεχνικών ή οργανωτικών μέτρων, συμπεριλαμβανομένων των αποτελεσματικών και επαναλήψιμων διαδικασιών καθαρισμού για τον έλεγχο των κινδύνων της διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

5.20 Η διαδικασία διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα, που περιλαμβάνει τόσο την αξιολόγηση της δραστικότητας όσο και την τοξικολογική αξιολόγηση, πρέπει να

εφαρμόζεται για την αξιολόγηση και τον έλεγχο των κινδύνων της διασταυρούμενης επιμόλυνσης που εμφανίζεται στα προϊόντα που παρασκευάζονται.

Οι παράγοντες, που επίσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη είναι: σχεδιασμός και χρήση εγκατάστασης/ εξοπλισμού, ροή προσωπικού και υλικών, μικροβιολογικοί έλεγχοι, φυσικοχημικά χαρακτηριστικά της δραστικής ουσίας, χαρακτηριστικά της διαδικασίας, διαδικασίες καθαρισμού και δυνατότητες των αναλυτικών μεθόδων σε σχέση με τα αντίστοιχα όρια που καθορίζονται από την αξιολόγηση των προϊόντων.

Τα αποτελέσματα της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα θα πρέπει να αποτελούν τη βάση για τον προσδιορισμό της αναγκαιότητας και της έκτασης που θα πρέπει να διατίθενται ιδιαίτερες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός για ένα συγκεκριμένο προϊόν ή οικογένεια προϊόντων.

Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει την αποκλειστική χρήση μερών του εξοπλισμού που έρχονται σε επαφή με συγκεκριμένα προϊόντα ή ολόκληρης της παραγωγικής μονάδας.

Σε μονάδα που παράγει πολλά προϊόντα είναι αποδεκτός ο περιορισμός των παραγωγικών δραστηριοτήτων σε ένα διακριτό, αυτόνομο χώρο παραγωγής, όταν αυτό δικαιολογείται.

5.21. Το αποτέλεσμα της διαδικασίας διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα θα πρέπει να είναι η βάση προσδιορισμού της έκτασης των τεχνικών και οργανωτικών μέτρων που απαιτούνται για τον έλεγχο των κινδύνων που αφορούν τη διασταυρούμενη επιμόλυνση. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν, χωρίς να περιορίζονται σε αυτά, τα ακόλουθα:

Τεχνικά μέτρα

i. Ιδιαίτερη Μονάδα παραγωγής (εγκαταστάσεις, εξοπλισμός),

ii. Αυτόνομοι χώροι παραγωγής με διακριτό παραγωγικό εξοπλισμό και αυτόνομα συστήματα θέρμανσης, εξαερισμού και κλιματισμού (HVAC). Επίσης, μπορεί να είναι επιθυμητή ο διαχωρισμός ορισμένων παροχών από εκείνες που χρησιμοποιούνται σε άλλους χώρους,

iii. Σχεδιασμός της παραγωγικής διαδικασίας, των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού για την ελαχιστοποίηση της δυνατότητας της διασταυρούμενης επιμόλυνσης κατά την επεξεργασία, τη συντήρηση και τον καθαρισμό,

iv. Χρήση των «κλειστών συστημάτων» για την επεξεργασία και μεταφορά υλικών / προϊόντων μεταξύ του εξοπλισμού,

v. Χρήση φυσικών συστημάτων διαχωρισμού, συμπεριλαμβανομένων των συστημάτων απομόνωσης (isolators), ως μέτρα περιορισμού,

vi. Ελεγχόμενη απομάκρυνση της σκόνης κοντά στην πηγή του επιμολυντή, π.χ. διαμέσου της τοπικής εξαγωγής,

vii. Αποκλειστική χρήση του εξοπλισμού, των τμημάτων του εξοπλισμού που έρχονται σε επαφή με το προϊόν ή επιλεγμένων τμημάτων του εξοπλισμού που είναι πιο δύσκολο να καθαριστούν (π.χ. φίλτρα) και των εργαλείων συντήρησης,

viii. Χρήση τεχνολογιών αναλωσίμων μίας χρήσης,

ix. Χρήση εξοπλισμού σχεδιασμένου για ευκολία καθαρισμού,

x. Κατάλληλη χρήση των αεροφρακτών και των διαφορών πίεσης μεταξύ χώρων για τον περιορισμό των δυνητικά αερογενών επιμολυντών εντός καθορισμένης περιοχής,

xi. Ελαχιστοποίηση του κινδύνου της επιμόλυνσης που προκαλείται από την επανακυκλοφορία ή την επανείσοδο του ανεπεξέργαστου ή ανεπαρκώς επεξεργασμένου αέρα,

xii. Χρήση αυτόματων συστημάτων καθαρισμού (clean in place) επικυρωμένης αποτελεσματικότητας,

xiii. Διαχωρισμός των εξοπλισμών πλύσης, στεγνώματος και αποθηκευτικών χώρων για τους κοινούς χώρους πλύσης.

Οργανωτικά μέτρα

i. Αφιέρωση ολόκληρης της μονάδας παραγωγής ή ενός αυτόνομου χώρου παραγωγής σύμφωνα με την αρχή της εργασίας με χρονικό διαχωρισμό, ακολουθούμενη από διαδικασία καθαρισμού επικυρωμένης αποτελεσματικότητας,

ii. Διατήρηση του ειδικού προστατευτικού ρουχισμού εντός των περιοχών όπου παράγονται τα προϊόντα υψηλού κινδύνου διασταυρούμενης επιμόλυνσης,

iii. Επικύρωση της διαδικασίας καθαρισμού μετά από κάθε παραγωγή προϊόντων με χρονικό διαχωρισμό πρέπει να θεωρηθεί ως εργαλείο ανιχνευσιμότητας για την υποστήριξη της αποτελεσματικότητας της προσέγγισης διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα για τα προϊόντα που θεωρείται ότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο,

iv. Ανάλογα με τον κίνδυνο επιμόλυνσης, η επικύρωση του καθαρισμού των επιφανειών που δεν έρχονται σε επαφή με το προϊόν και η παρακολούθηση του αέρα εντός των παραγωγικών και/ ή των παρακείμενων χώρων, προκειμένου να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα των μέτρων ελέγχου της αερογενούς επιμόλυνσης ή επιμόλυνσης μέσω μηχανικής μεταφοράς,

v. Ειδικά μέτρα για τη διαχείριση των αποβλήτων, του μολυσμένου νερού έκπλυσης και της λερωμένης ενδυμασίας,

vi. Καταγραφή των διαρροών, περιστατικών ατυχημάτων ή αποκλίσεων από τις διαδικασίες,

vii. Σχεδιασμός των διεργασιών καθαρισμού των χώρων και του εξοπλισμού, έτσι ώστε οι διαδικασίες καθαρισμού από μόνες τους να μην παρουσιάζουν κίνδυνο διασταυρούμενης επιμόλυνσης,

viii. Σχεδιασμός λεπτομερών αρχείων για τις διαδικασίες καθαρισμού ώστε να διασφαλιστεί η ολοκλήρωσή τους, σύμφωνα με τις εγκεκριμένες διαδικασίες και τη χρήση επισήμανσης που αναφέρεται στον καθαρισμό του εξοπλισμού και των αντίστοιχων παραγωγικών χώρων,

ix. Χρήση κοινών χώρων πλυσίματος σύμφωνα με την αρχή της εργασίας με χρονικό διαχωρισμό,

x. Εποπτεία της εργασιακής συμπεριφοράς του προσωπικού για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας της εκπαίδευσης και της συμμόρφωσης με τις αντίστοιχες διαδικασίες ελέγχου.

5.22. Τα μέτρα, για την πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης και η αποτελεσματικότητά τους πρέπει να ελέγχονται περιοδικά με βάση καθορισμένες διαδικασίες.

Επικύρωση

5.23 Οι κανόνες καλής Παρασκευής πρέπει να ενισχύονται με μελέτες επιβεβαίωσης της αξιοπιστίας που πρέπει να πραγματοποιούνται με βάση καθορισμένες διαδικασίες. Τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα πρέπει να καταγράφονται.

5.24 Για κάθε νέα μέθοδο παρασκευής ή μέθοδο παρασκευής που υιοθετείται, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα με τα οποία να καταδεικνύεται η καταλληλότητα της για να ακολουθείται σαν διαδικασία (διαδικασία ρουτίνας) συνηθισμένη. Η οριζόμενη διαδικασία, χρησιμοποιώντας τα καθορισμένα υλικά και εξοπλισμό, πρέπει να αποδεικνύεται ότι μπορεί να παρέχει προϊόν με την απαιτούμενη ποιότητα.

5.25 Κάθε σημαντική τροποποίηση της διαδικασίας παρασκευής, συμπεριλαμβανόμενης και κάθε αλλαγής στον εξοπλισμό ή στα υλικά, που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του προϊόντος και ή την αναπαραγωγικότητα της διαδικασίας πρέπει να υπόκειται σε έλεγχο και επιβεβαίωση αξιοπιστίας.

5.26 Οι διαδικασίες πρέπει να υποβάλλονται σε περιοδικό αποφασιστικό επανέλεγχο και επιβεβαίωση της αξιοπιστίας ώστε να εξασφαλίζεται ότι συνεχίζουν να είναι κατάλληλες για την επίτευξη των προσδοκώμενων αποτελεσμάτων.

Α΄ ύλες

5.27 Η επιλογή, η αξιολόγηση, η έγκριση και η διατήρηση των προμηθευτών α΄ υλών, μαζί με την αγορά και την αποδοχή τους, πρέπει να τεκμηριώνονται ως μέρος του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας.

Το επίπεδο της εποπτείας θα πρέπει να είναι ανάλογο των κινδύνων που εγκυμονούν τα επιμέρους υλικά, λαμβάνοντας υπόψη την προέλευσή τους, την παραγωγική διαδικασία, την πολυπλοκότητα της εφοδιαστικής αλυσίδας και την τελική χρήση του υλικού στο φαρμακευτικό προϊόν.

Τα υποστηρικτικά δεδομένα για κάθε έγκριση προμηθευτή / υλικού θα πρέπει να διατηρούνται.

Το προσωπικό που συμμετέχει σε αυτές τις δραστηριότητες πρέπει να έχει επικαιροποιημένη γνώση των προμηθευτών, της εφοδιαστικής αλυσίδας και των σχετιζόμενων κινδύνων.

Όπου είναι δυνατόν, οι πρώτες ύλες πρέπει να αγοράζονται απευθείας από τον παρασκευαστή α΄ υλών.

5.28 Οι προδιαγραφές ποιότητας που έχουν καθιερωθεί από τον παρασκευαστή για τις α' ύλες, πρέπει να συζητιούνται και να συμφωνούνται με τους προμηθευτές.

Κατάλληλα θέματα της παραγωγής, των δοκιμασιών και των ελέγχων των α' υλών συμπεριλαμβανομένων του χειρισμού, της επισήμανσης, των απαιτήσεων της συσκευασίας και διανομής, των παραπόνων, των ανακλήσεων και των διαδικασιών απόρριψης πρέπει να τεκμηριώνεται σύμφωνα με μια τυποποιημένη συμφωνία ποιότητας ή προδιαγραφών.

5.29 Για την έγκριση και τη διατήρηση των προμηθευτών των δραστικών ουσιών και των εκδόχων, απαιτούνται τα εξής:

Δραστικές ουσίες[i]

Η ιχνηλασιμότητα της εφοδιαστικής αλυσίδας πρέπει να καθοριστεί και οι σχετιζόμενοι κίνδυνοι, από τις πρώτες ύλες - δραστικές ουσίες έως το τελικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει αρχικά να αξιολογούνται και περιοδικά να επαληθεύονται.

Κατάλληλα μέτρα πρέπει να τεθούν σε εφαρμογή για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων της ποιότητας της δραστικής ουσίας.

Η εφοδιαστική αλυσίδα και τα αρχεία ιχνηλασιμότητας για κάθε δραστική ουσία (συμπεριλαμβανομένων των πρώτων υλών - δραστικών ουσιών) πρέπει να είναι διαθέσιμα και να διατηρούνται από τον παρασκευαστή που βρίσκεται στον Ευρωπαϊκό Οικονομικό Χώρο ή του εισαγωγέα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Πρέπει να διενεργούνται έλεγχοι στους παρασκευαστές και στους διανομείς δραστικών ουσιών για να επιβεβαιωθεί ότι συμμορφώνονται με τους σχετικούς κανόνες καλής παραγωγής και καλής διανομής.

Ο κάτοχος της άδειας παραγωγής επαληθεύει τη συμμόρφωση αυτή είτε ο ίδιος είτε μέσω μιας οντότητας που ενεργεί για λογαριασμό του στο πλαίσιο μιας συμφωνίας.

Για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι αξιολογήσεις πρέπει να διενεργούνται ανάλογα με την επικινδυνότητα.

Οι αξιολογήσεις πρέπει να είναι κατάλληλης διάρκειας και εύρους για να εξασφαλιστεί ότι πραγματοποιείται πλήρης και σαφή αξιολόγηση των κανόνων καλής παραγωγής. πρέπει να δοθεί προσοχή στους δυνητικούς παράγοντες διασταυρούμενης επιμόλυνσης από άλλα υλικά της εγκατάστασης.

Η έκθεση πρέπει να αντικατοπτρίζει πλήρως τι έγινε και τι διαπιστώθηκε κατά τον έλεγχο με σαφή προσδιορισμό των ελλείψεων.

Οι τυχόν απαιτούμενες διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες πρέπει να εφαρμόζονται. Περαιτέρω αξιολογήσεις πρέπει να πραγματοποιούνται σε διαστήματα που καθορίζονται από τη διαδικασία διαχείρισης των κινδύνων ποιότητας ώστε να διασφαλιστεί η διατήρηση των προδιαγραφών και η συνεχής χρήση της εγκεκριμένης εφοδιαστικής αλυσίδας.

Έκδοχα και προμηθευτές εκδόχων πρέπει να ελέγχονται κατάλληλα με βάση τα αποτελέσματα μιας τυποποιημένης αξιολόγησης του κινδύνου στην ποιότητα σύμφωνα με τις «Κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Κοινότητας σχετικά με την τυποποιημένη εκτίμηση του κινδύνου για την εξακρίβωση των κατάλληλων Κανόνων Καλής Παραγωγής για τα έκδοχα των φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση».

5.30 Για κάθε παράδοση α΄ υλών οι περιέκτες θα πρέπει να ελέγχονται ως προς την ακεραιότητα της συσκευασίας, συμπεριλαμβανομένης της εμφανούς παραβίασης της σφραγίδας ασφαλείας, καθώς και για την αντιστοιχία μεταξύ του δελτίου αποστολής, της εντολής αγοράς, της επισήμανσης του προμηθευτή και των εγκεκριμένων πληροφοριών του παρασκευαστή και του προμηθευτή που διατηρούνται από τον παρασκευαστή

[i] Ειδικές απαιτήσεις για την εισαγωγή των δραστικών ουσιών που πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παρασκευή φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση, στο άρθρο 46β της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

φαρμακευτικών προϊόντων. Πρέπει να τεκμηριώνονται οι έλεγχοι παραλαβής σε κάθε παράδοση.

5.31. Αν μία παράδοση υλικού αποτελείται από διάφορες παρτίδες, κάθε παρτίδα πρέπει να θεωρείται ως ξεχωριστή για τη δειγματοληψία, έλεγχο και διάθεση.

5.32. Οι α΄ ύλες στο χώρο αποθήκευσης πρέπει να επισημαίνονται κατάλληλα (βλ. Κεφάλαιο 5, εδάφιο 13).

Στις ετικέτες πρέπει να υπάρχουν οι ακόλουθες τουλάχιστον πληροφορίες:

- η χαρακτηριστική ονομασία του προϊόντος και όπου γίνεται ο εσωτερικός κωδικός αναφοράς,
- ένας αριθμός παρτίδας που δίνεται κατά την παραλαβή,
- όπου είναι σκόπιμα, η κατάσταση του περιεχομένου (π.χ. σε καραντίνα, σε έλεγχο αποδεσμευμένο, απορριφθέν),
- όπου απαιτείται, μία ημερομηνία λήξης ή ημερομηνία πέραν της οποίας είναι αναγκαίος επανέλεγχος.

Όταν χρησιμοποιούνται πλήρως μηχανογραφημένα συστήματα εναποθήκευσης, όλες οι ανωτέρω πληροφορίες πρέπει αναγκαστικά να είναι με ευανάγνωστη μορφή πάνω στην ετικέτα.

5.33. Για να εξασφαλίζεται η ταυτότητα του περιεχομένου κάθε περιέκτη α΄ ύλης πρέπει να υφίστανται κατάλληλες διαδικασίες ή μέτρα. Οι περιέκτες χύμα υλικών από τα οποία έχουν ληφθεί δείγματα πρέπει να είναι ταυτοποιημένοι (βλ. κεφάλαιο 6, εδάφιο 13).

5.34. Από τις α΄ ύλες πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνον εκείνες που έχουν αποδεσμευθεί από το Τμήμα Ελέγχου Ποιότητας και είναι μέσα στα όρια του χρόνου ζωής τους.

5.35 Οι παρασκευαστές των τελικών προϊόντων είναι υπεύθυνοι για κάθε δοκιμασία των α΄ υλών[ii] όπως περιγράφεται στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας.

Μπορούν να χρησιμοποιούν τα μερικά ή πλήρη αποτελέσματα των δοκιμασιών από τον εγκεκριμένο παρασκευαστή α΄ υλών, αλλά πρέπει, ως ελάχιστο, να πραγματοποιούν έλεγχο ταυτοποίησης[iii] κάθε παρτίδας σύμφωνα με το Παράρτημα 8.

5.36 Η λογική για την εξωτερική ανάθεση αυτής της δοκιμασίας πρέπει να αιτιολογείται και να τεκμηριώνεται και να πληρούνται οι ακόλουθες απαιτήσεις:

i. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στους ελέγχους διανομής (μεταφορές, χονδρικό εμπόριο, αποθήκευση και διανομή), προκειμένου να διατηρούνται τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των α΄ υλών και να διασφαλίζεται ότι τα αποτελέσματα των δοκιμασιών εξακολουθούν να ισχύουν για το υλικό που έχει παραδοθεί,

ΙΙ. Ο παρασκευαστής του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να διενεργεί αξιολογήσεις, είτε ο ίδιος είτε μέσω τρίτων, σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα σύμφωνα με το επίπεδο του κινδύνου της (ων) εγκατάστασης (εων) όπου διενεργούνται οι δοκιμασίες (συμπεριλαμβανομένης της δειγματοληψίας) των α' υλών, προκειμένου να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής και με τις προδιαγραφές και μεθόδους δοκιμασιών που περιγράφονται στο φάκελο της άδειας κυκλοφορίας,

iii. Το πιστοποιητικό ανάλυσης που παρέχεται από τον παρασκευαστή / προμηθευτή α' υλών πρέπει να υπογράφεται από εξουσιοδοτημένο πρόσωπο με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Η υπογραφή εξασφαλίζει ότι κάθε παρτίδα έχει ελεγχθεί για τη συμμόρφωση με τις συμφωνηθείσες προδιαγραφές των προϊόντων, εκτός εάν η διαβεβαίωση αυτή παρέχεται χωριστά,

iv. Ο παρασκευαστής του φαρμακευτικού προϊόντος θα πρέπει να έχει την κατάλληλη εμπειρία στη διαχείριση του παρασκευαστή των α' υλών (συμπεριλαμβανομένης της εμπειρίας μέσω ενός προμηθευτή) συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης των παρτίδων που πρόσφατα παρελήφθησαν και του ιστορικού της συμμόρφωσης πριν από τη μείωση της δοκιμασιών που πραγματοποιούνται από τον παραγωγό (in-house). Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη οποιαδήποτε σημαντική αλλαγή στην παραγωγή ή στις διαδικασίες δοκιμασιών,

v. Ο παρασκευαστής του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει επίσης να εκτελεί (ή μέσω εξωτερικά εγκεκριμένου εργαστηρίου μέσω σύμβασης ανάλυσης) μία πλήρη ανάλυση σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα σύμφωνα με τον κίνδυνο και να συγκρίνει τα αποτελέσματα με τον παρασκευαστή των υλικών ή το πιστοποιητικό ανάλυσης του προμηθευτή, προκειμένου να ελεγχθεί η αξιοπιστία του τελευταίου.

Σε περίπτωση που στον έλεγχο εντοπιστεί τυχόν διαφοροποίηση τότε θα πρέπει να διενεργηθεί διερεύνηση και να ληφθούν κατάλληλα μέτρα. Η αποδοχή των πιστοποιητικών ανάλυσης από τον παρασκευαστή υλικών ή του προμηθευτή πρέπει να διακόπτεται έως ότου αυτά τα μέτρα ληφθούν.

5.37. Οι α΄ ύλες πρέπει να διανέμονται μόνον από πρόσωπα που έχουν ορισθεί γι αυτό, με βάση μία γραπτή διαδικασία, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα υλικά είναι τα σωστά, έχουν ζυγιστεί ή μετρηθεί με ακρίβεια και έχουν τεθεί σε καθαρούς και σωστά επισημασμένους περιέκτες.

5.38. Κάθε υλικό που διανέμεται καθώς επίσης και το βάρος ή ο όγκος του πρέπει να ελέγχονται ανεξάρτητα και ο έλεγχος να καταγράφεται.

5.39. Τα υλικά που διανέμονται για κάθε παρτίδα πρέπει να συγκεντρώνονται μαζί και να επισημαίνονται κατάλληλα και ευδιάκριτα.

Παραγωγικές διαδικασίες: Ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα

5.40. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε παραγωγική διαδικασία πρέπει να λαμβάνονται ορισμένα μέτρα ώστε να εξασφαλίζεται ότι ο χώρος εργασίας και ο εξοπλισμός είναι καθαρός και απαλλαγμένος από κάθε α΄ ύλη, προϊόν, υπολείμματα προϊόντος ή έγγραφα που δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία.

5.41. Τα ενδιάμεσα και χύμα προϊόντα πρέπει να διατηρούνται κάτω από κατάλληλες συνθήκες.

5.41. Οι αποφασιστικές διαδικασίες πρέπει να υπόκεινται σε έλεγχο και επιβεβαίωση αξιοπιστίας (βλ. «ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ» στο κεφάλαιο αυτό).

5.43. Κάθε αναγκαίος έλεγχος κατά τη διάρκεια της παραγωγής και περιβαλλοντικός έλεγχος πρέπει να εκτελείται και να καταγράφεται.

5.44. Κάθε σημαντική παρέκκλιση από την αναμενόμενη απόδοση πρέπει να καταγράφεται και να διερευνάται.

[ii] Παρόμοια προσέγγιση πρέπει να ισχύει για τα υλικά συσκευασίας, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 5.42.

[iii] Έλεγχος ταυτότητας των α' υλών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις μεθόδους και τις προδιαγραφές του σχετικού φακέλου της άδειας κυκλοφορίας.

Υλικά συσκευασίας

5.45. Η επιλογή, η αξιολόγηση, η έγκριση και η διατήρηση των προμηθευτών των πρωτογενών και τυπωμένων υλικών πρέπει να γίνεται με την ίδια προσοχή, παρόμοια με εκείνη που δίνεται στις πρώτες ύλες.

5.46. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα τυπωμένα υλικά. Αυτά πρέπει να αποθηκεύονται σε επαρκώς ασφαλείς συνθήκες ώστε να αποκλείεται η πρόσβαση σ'αυτά χωρίς άδεια. Κομμένες ετικέτες και διάφορα άλλα ασυσκεύαστα τυπωμένα υλικά πρέπει να αποθηκεύονται και μεταφέρονται μέσα σε ξεχωριστούς κλειστούς περιέκτες ώστε να αποφεύγονται τυχόν αναμίξεις. Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να διανέμονται για χρήση μόνο από εξουσιοδοτημένο προσωπικό με βάση μία εγκεκριμένη και τεκμηριωμένη διαδικασία.

5.47. Σε κάθε αποστολή ή παρτίδα τυπωμένου ή πρωταρχικού υλικού συσκευασίας πρέπει να δίνεται ένας ειδικός αριθμός αναφοράς ή σημάδι ταυτοποίησης.

5.48. Πεπαλαιωμένο ή άχρηστο πρωταρχικό υλικό συσκευασίας ή τυπωμένο υλικό συσκευασίας πρέπει να καταστρέφεται και η διάθεση αυτή να καταγράφεται.

Διαδικασίες συσκευασίας

5.49. Όταν καταρτίζεται ένα πρόγραμμα για τις εργασίες συσκευασίας, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στο να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι διασταυρούμενης ανάμιξης ή υποκατάστασης. Διαφορετικά προϊόντα δεν πρέπει να συσκευάζονται σε άμεση γειτονία το ένα με το άλλο, εκτός κι αν υπάρχει φυσικός διαχωρισμός.

5.50. Πριν αρχίσουν οι εργασίες συσκευασίας, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα που να διασφαλίζουν ότι ο χώρος εργασίας, οι γραμμές συσκευασίας, οι τυπωτικές μηχανές, και άλλος εξοπλισμός είναι καθαρά και απαλλαγμένα από οποιαδήποτε προϊόντα, υλικά ή έγγραφα που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως, αν αυτά δεν είναι απαραίτητα για την τρέχουσα εργασία. Ο έλεγχος για τα παραπάνω πρέπει να γίνεται με βάση ένα κατάλληλα διαμορφωμένο για τον έλεγχο κατάλογο.

5.51. Η ονομασία και ο αριθμός παρτίδας του συσκευαζομένου προϊόντος πρέπει να είναι εμφανής σε κάθε θέση ή γραμμή συσκευασίας.

5.52. Όλα τα προϊόντα και τα χρησιμοποιούμενα υλικά συσκευασίας πρέπει κατά την παράδοση στο τμήμα συσκευασίας να ελέγχονται ως προς την ποσότητα, ταυτότητα καθώς επίσης και για το αν είναι σύμφωνα με τις οδηγίες συσκευασίας.

5.53. Οι περιέκτες που είναι για γέμισμα πρέπει πριν το γέμισμα να είναι καθαροί. Πρέπει να δίνεται προσοχή στο να αποφεύγονται και απομακρύνονται τυχόν ρυπαντές όπως θραύσματα γυαλιού και μεταλλικά σωματίδια.

5.54. Κανονικά, το γέμισμα και το σφράγισμα πρέπει να ακολουθούνται όσο το δυνατόν γρηγορότερα από την επισήμανση. Αν δεν συμβαίνει έτσι, πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες διαδικασίες που να εξασφαλίζουν ότι δεν πρόκειται να συμβούν αναμείξεις ή κακή επισήμανση.

5.55. Κάθε εκτυπωτική εργασία (για παράδειγμα κωδικοί αριθμοί, ημερομηνίες λήξης) που γίνεται ξεχωριστά ή κατά τη διάρκεια της συσκευασίας πρέπει να ελέγχεται ως προς την ορθή εκτέλεση της και τα αποτελέσματα να καταγράφονται. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην εκτύπωση με το χέρι που πρέπει να επανελέγχεται σε τακτικά διαστήματα.

5.56. Ειδική φροντίδα πρέπει να λαμβάνεται όταν χρησιμοποιούνται κομμένες ετικέτες (ατομικές) και όταν γίνεται επιπλέον εκτύπωση έξω από τη γραμμή. Ετικέτες που παρέχονται σε ρολό είναι προτιμότερες από τις κομμένες ετικέτες (ατομικές) δεδομένου ότι έτσι υποβοηθείται η αποφυγή αναμείξεων.

5.57. Πρέπει να γίνονται έλεγχοι για να εξασφαλίζεται ότι όλες οι ηλεκτρονικές συσκευές ανάγνωσης κωδικών, οι μετρητές ετικετών ή παρόμοιες εν γένει συσκευές λειτουργούν σωστά.

5.58. Οι τυπωμένες και ανάγλυφες πληροφορίες στα υλικά συσκευασίας πρέπει να είναι ευδιάκριτες και να μη ξεθωριάζουν ή σβήνουν.

5.59. Ο άμεσος στη γραμμή έλεγχος του προϊόντος κατά τη συσκευασία πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον την παρακολούθηση των κατωτέρω:

α) γενική εμφάνιση των συσκευασιών,

β) αν οι συσκευασίες είναι πλήρεις,

γ) αν χρησιμοποιούνται τα σωστά προϊόντα και υλικά συσκευασίας,

δ) αν οποιαδήποτε επιπλέον εκτύπωση είναι σωστή,

ε) σωστή λειτουργία των οργάνων ελέγχου της γραμμής.

Δείγματα που λαμβάνονται από τη γραμμή συσκευασίας δεν πρέπει να επαναφέρονται σ' αυτήν.

5.60. Προϊόντα που σχετίζονται με κάποιο ασύνηθες συμβάν πρέπει, να επαναφέρονται στην όλη διαδικασία μόνο μετά από ειδική επιθεώρηση, διερεύνηση και έγκριση από εξουσιοδοτημένο προσωπικό. Για την όλη αυτή εργασία πρέπει να κρατούνται λεπτομερή στοιχεία.

5.61. Κάθε σημαντική ή ασυνήθης διαφοροποίηση που παρατηρείται κατά την αντιστοίχηση της ποσότητας χύμα προϊόντος, και τυπωμένων υλικών συσκευασίας και του αριθμού των παραχθεισών μονάδων, πρέπει να διερευνάται και να ερμηνεύεται ικανοποιητικά πριν από τη διάθεση στην αγορά.

5.62. Μετά την ολοκλήρωση μιας συσκευαστικής εργασίας, τυχόν μη χρησιμοποιηθέντα υλικά συσκευασίας με κωδικό παρτίδας πρέπει να καταστρέφονται και η καταστροφή να καταγράφεται. Για την επιστροφή τυπωμένων υλικών χωρίς κωδικό στα αποθέματα πρέπει να ακολουθείται μία τεκμηριωμένη διαδικασία.

Τελικά προϊόντα

5.63. Τα τελικά προϊόντα πρέπει να τίθενται σε καραντίνα μέχρι την τελική τους αποδέσμευση κάτω από συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή.

5.64. Η αξιολόγηση των τελικών προϊόντων και η τεκμηρίωση που είναι αναγκαία πριν από τη διάθεση .του προϊόντος για πώληση περιγράφονται στο κεφάλαιο 6 (Ελεγχος Ποιότητας).

5.65. Μετά την αποδέσμευση, τα τελικά προϊόντα πρέπει να αποθηκεύονται ως απόθεμα προς χρήση κάτω από συνθήκες που καθορίζονται από τον παρασκευαστή.

Απορριφθέντα, ανακτηθέντα και επιστραφέντα υλικά

5.66 Απορριφθέντα υλικά και προϊόντα πρέπει να επισημαίνονται χαρακτηριστικά και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε περιορισμένους χώρους. Πρέπει είτε να επιστρέφονται στους προμηθευτές είτε, ανάλογα με την περίπτωση, να επανακατεργάζονται ή καταστρέφονται. Κάθε τέτοια ενέργεια πρέπει να εγκρίνεται και καταγράφεται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

5.67 Η ανακατεργασία απορριφθέντων προϊόντων πρέπει να γίνεται μόνο κατ' εξαίρεση. Επιτρέπεται μόνο αν η ποιότητα του τελικού προϊόντος δεν επηρεάζεται από την ανακατεργασία αυτή, αν πληρούνται οι προδιαγραφές και αν γίνεται με βάση καθορισμένη και εγκεκριμένη διαδικασία μετά από εκτίμηση των σχετικών κινδύνων. Για την ανακατεργασία πρέπει να τηρούνται δελτία.

5.68 Η προσθήκη του συνόλου ή μέρους προηγουμένων παρτίδων, που είναι σύμφωνες με την απαιτούμενη ποιότητα, σε παρτίδα του ίδιου προϊόντος σ' ένα ορισμένο στάδιο της παρασκευής πρέπει προηγουμένως να εγκρίνεται. Η ανάκτηση αυτή πρέπει να εκτελείται σύμφωνα με μία καθορισμένη διαδικασία μετά από εκτίμηση των σχετικών κινδύνων, συμπεριλαμβανομένης και οποιασδήποτε δυνατής επίδρασης στο χρόνο ζωής. Η ανάκτηση αυτή πρέπει να καταγράφεται.

5.69 Η ανάγκη για πρόσθετο έλεγχο σε τελικό προϊόν που έχει ανακατεργασθεί ή έχει προστεθεί ένα ανακτηθέν προϊόν, εκτιμάται από το Τμήμα Ελέγχου ποιότητας.

5.70 Προϊόντα που επιστρέφονται από την αγορά και που έχουν διαφύγει τον έλεγχο του παρασκευαστή πρέπει να καταστρέφονται εκτός και αν η ποιότητά τους αναμφίβολα είναι ικανοποιητική. Μπορεί να κριθούν κατάλληλα για επαναπώληση, επανεπισήμανση ή για προσθήκη χύμα σε μετέπειτα παρτίδα μόνον αφού γίνει επισταμένη εκτίμηση από το Τμήμα Ποιοτικού Ελέγχου σύμφωνα με μια γραπτή διαδικασία. Η φύση του προϊόντος, τυχόν ειδικές συνθήκες εναποθήκευσης που απαιτούνται η κατάσταση του και το ιστορικό του καθώς και ο χρόνος που παρήλθε από τη διανομή του αποτελούν παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην εκτίμηση αυτή. Αν για την ποιότητα του προϊόντος εγείρεται κάποια αμφιβολία, το προϊόν δεν πρέπει, να κριθεί κατάλληλο για επαναδιανομή ή επαναχρησιμοποίηση, αν και μπορεί να είναι δυνατή βασική χημική ανακατεργασία για να ανακτηθεί το δραστικό συστατικό. Κάθε πραγματοποιούμενη ενέργεια πρέπει να καταγράφεται καταλλήλως.

Έλλειψη του προϊόντος που οφείλεται σε περιορισμούς παρασκευής

5.71 Ο παρασκευαστής οφείλει να ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) για τυχόν περιορισμούς στις παραγωγικές διαδικασίες που μπορεί να οδηγήσουν σε μη κανονικό περιορισμό του εφοδιασμού. Αυτό πρέπει να γίνει έγκαιρα για να διευκολύνει την αναφορά του περιορισμού του εφοδιασμού από τον ΚΑΚ, στις σχετικές αρμόδιες αρχές, σύμφωνα με τις νομικές υποχρεώσεις του.[iv]

[iv] Άρθρα 23α και 81 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ.

Μέρος 1

Κεφάλαιο 8: ΠΑΡΑΠΟΝΑ, ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΑ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΛΗΣΕΙΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Αρχή

Προκειμένου να προστατευθεί η δημόσια υγεία και η υγεία των ζώων, θα πρέπει να υφίσταται ένα σύστημα και οι κατάλληλες διαδικασίες για την καταγραφή, αξιολόγηση, διερεύνηση και ανασκόπηση των παραπόνων περιλαμβανομένων των δυνητικών ελαττωμάτων ποιότητας και εάν είναι απαραίτητο, η αποτελεσματική και άμεση ανάκληση φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινης ή κτηνιατρικής χρήσης και υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων από το δίκτυο διακίνησης. Οι αρχές τις Αρχές Διαχείρισης κινδύνου πρέπει να εφαρμόζονται για τη διερεύνηση και αξιολόγηση των ελαττωμάτων ποιότητας και στις διαδικασίες λήψεις αποφάσεων σε σχέση με τις ανακλήσεις προϊόντων, διορθωτικές και προληπτικές ενέργειες καθώς και άλλες δραστηριότητες ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Κατευθύνσεις σε σχέση με αυτές τις αρχές παρέχονται στο Κεφάλαιο 1.

Όλες οι εμπλεκόμενες Αρμόδιες Αρχές πρέπει να ενημερώνονται εγκαίρως στην περίπτωση επιβεβαιωμένου ελαττώματος ποιότητας (ελαττωματική παραγωγή, αλλοίωση προϊόντος, εντοπισμός πλαστότητας, μη συμμόρφωση με την άδεια κυκλοφορίας ή με τις προδιαγραφές του Φακέλου του προϊόντος ή άλλο σοβαρό πρόβλημα ποιότητας) φαρμακευτικού ή υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο μπορεί να οδηγήσει στην ανάκληση προϊόντος ή σε ένα μη φυσιολογικό περιορισμό στη διάθεση του προϊόντος. Σε περιπτώσεις που βρεθεί προϊόν στην αγορά το οποίο είναι μη σύμφωνο με την άδεια κυκλοφορίας, δεν υπάρχει απαίτηση κοινοποίησης των αντίστοιχων Αρμοδίων Αρχών υπό την προϋπόθεση ότι ο βαθμός μη συμμόρφωσης ικανοποιεί τους περιορισμούς του Παραρτήματος 16 σχετικά με το χειρισμό μη προβλεπόμενων αποκλίσεων.

Στην περίπτωση εξωτερικών δραστηριοτήτων, ένα συμφωνητικό θα πρέπει να περιγράφει το ρόλο και τις υπευθυνότητες του παραγωγού, του Κατόχου Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) και/ή χορηγού και οποιοδήποτε άλλου τρίτου μέρους σχετικά με την αξιολόγηση, τη διαδικασία αποφάσεων και τη διασπορά της πληροφόρησης και την εφαρμογή ενεργειών ελαχιστοποίησης κινδύνων του ελαττωματικού προϊόντος. Κατευθύνσεις σχετικά με τα συμφωνητικά παρέχονται στο Κεφάλαιο 7. Τέτοια συμφωνητικά πρέπει να καθορίζουν τον τρόπο επικοινωνίας με τους υπεύθυνους κάθε πλευράς για τη διαχείριση του ελαττώματος ποιότητας και των θεμάτων ανάκλησης.

Προσωπικό και Οργάνωση

8.1 Κατάλληλα εκπαιδευμένο και έμπειρο προσωπικό πρέπει να είναι υπεύθυνο για τη διαχείριση του παραπόνου και τη διερεύνηση των ελαττωμάτων ποιότητας και για την απόφαση λήψης μέτρων για τη διαχείριση του (ων) δυνητικού (ών) κινδύνου (ων) που προκύπτουν από αυτά τα ζητήματα, περιλαμβανομένων και των ανακλήσεων. Αυτά τα άτομα πρέπει να είναι ανεξάρτητα από τα τμήματα πωλήσεων και προώθησης (μάρκετινγκ), εκτός και αν δικαιολογείται. Εάν σε αυτά τα άτομα δεν περιλαμβάνεται το Ειδικευμένο Πρόσωπο που εμπλέκεται στην πιστοποίηση για την απελευθέρωση της (ων) σχετικής (ών) παρτίδας (ων), θα πρέπει να ενημερώνεται επίσημα και έγκαιρα για τις διερευνήσεις, οποιεσδήποτε ενέργειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου και διαδικασίες ανάκλησης.

8.2 Πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμο ικανοποιητικό εκπαιδευμένο προσωπικό και πόροι για το χειρισμό, αξιολόγηση, διερεύνηση και αναθεώρηση των παραπόνων και ελαττωμάτων ποιότητας και την εφαρμογή οποιονδήποτε ενεργειών ελαχιστοποίησης κινδύνου. Πρέπει να υπάρχει διαθέσιμο επαρκές εκπαιδευμένο προσωπικό και πόροι για τη διαχείριση των αλληλεπιδράσεων με της Αρμόδιες Αρχές.

8.3 Πρέπει να εξετάζεται η χρήση δια-επιστημονικών ομάδων στις οποίες θα περιλαμβάνεται και προσωπικό Διαχείρισης Ποιότητας.

8.4 Σε περιπτώσεις που η διαχείριση των παραπόνων και των ελαττωμάτων ποιότητας πραγματοποιούνται από έναν οργανισμό σε κεντρικό επίπεδο, οι σχετικοί ρόλοι και οι υπευθυνότητες πρέπει να τεκμηριώνονται. Η κεντρική διαχείριση όμως δεν πρέπει να οδηγήσει σε καθυστερήσεις στη διερεύνηση και διαχείριση του περιστατικού.

Διαδικασίες για το χειρισμό και διερεύνηση των παραπόνων περιλαμβανόμενων και πιθανών ελαττωμάτων ποιότητας

8.5 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες που περιγράφουν όλες τις ενέργειες που λαμβάνονται με τη λήψη ενός παραπόνου. Όλα τα παράπονα πρέπει να τεκμηριώνονται και να αξιολογούνται για να τεκμηριώνεται αν αντιπροσωπεύουν δυνητικό ελάττωμα ποιότητας η κάποιο άλλο θέμα.

8.6 Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει δοθεί για να καθοριστεί ένα παράπονο ή ύποπτο ελάττωμα ποιότητας που σχετίζεται με παραποίηση.

8.7 Δεδομένου ότι δεν αντιπροσωπεύουν όλα τα λαμβανόμενα παράπονα από μια εταιρεία πραγματικά ελαττώματα ποιότητας, παράπονα τα οποία δεν αντιστοιχούν σε δυνητικά ελαττώματα ποιότητας πρέπει να τεκμηριώνονται κατάλληλα και να επικοινωνούνται στη σχετική ομάδα ή άτομο υπεύθυνα για τη διερεύνηση και διαχείριση των παραπόνων αυτής της μορφής, όπως είναι οι ύποπτες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

8.8 Πρέπει να υφίστανται διαδικασίες που διευκολύνουν αίτημα διερεύνησης της ποιότητας μια παρτίδας φαρμακευτικού προϊόντος προκειμένου να υποστηρίξει διερεύνηση ύποπτης ανεπιθύμητης αντίδρασης.

8.9 Όταν ξεκινά μια διερεύνηση ελαττώματος ποιότητας, πρέπει να υφίστανται διαδικασίες που αντιμετωπίζουν τουλάχιστον τα κάτωθι:

i. Περιγραφή του αναφερόμενου ελαττώματος ποιότητας.

ii. Ο προσδιορισμός της έκτασης του ελαττώματος ποιότητας. Ο έλεγχος ή οι δοκιμασίες των δειγμάτων αναφοράς και/ή διατήρησης πρέπει να αποτελούν μέρος αυτής, και σε ορισμένες περιπτώσεις, πρέπει να πραγματοποιείται ανασκόπηση των πιστοποιητικών παραγωγής παρτίδας, των πιστοποιητικών απελευθέρωσης παρτίδας και των πιστοποιητικών διανομής παρτίδας (ιδιαίτερα για θερμο-ευαίσθητα προϊόντα).

iii. Η ανάγκη να ζητηθεί το δείγμα ή η επιστροφή του ελαττωματικού προϊόντος από αυτόν που έχει υποβάλλει το παράπονο και όταν παρέχεται δείγμα, η ανάγκη για την πραγματοποίηση κατάλληλης αξιολόγησης.

iv. Η αξιολόγηση του (ων) ρίσκου (ων) που οφείλονται στο ελάττωμα ποιότητας, που βασίζεται στη σοβαρότητα και την έκταση του ελαττώματος ποιότητας.

v. Η διαδικασία λήψης αποφάσεων που εφαρμόζεται και αφορά τη δυνητική ανάγκη για την εφαρμογή ενεργειών ελαχιστοποίησης κινδύνου στο δίκτυο διανομής, όπως ανακλήσεις παρτίδων ή προϊόντων ή άλλες ενέργειες.

vi. Η αξιολόγηση των επιπτώσεων που μπορεί να έχει οποιαδήποτε ανακλητική ενέργεια στη διαθεσιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς/ζώα σε οποιαδήποτε επηρεαζόμενη αγορά και η ανάγκη ενημέρωσης των Αρμόδιων Αρχών για αυτές τις επιπτώσεις.

vii. Οι εσωτερικές και εξωτερικές επικοινωνίες που πρέπει να πραγματοποιηθούν σε σχέση με το ελάττωμα ποιότητας και τη διερεύνησή του.

viii. Ο προσδιορισμός της δυνητικής αιτίας (ών) του ελαττώματος ποιότητας.

ix. Η ανάγκη να προσδιοριστούν και εφαρμοστούν οι κατάλληλες Διορθωτικές και Προληπτικές Ενέργειες (CAPAs) για το συγκεκριμένο ζήτημα και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αυτών των CAPAs.

Διερεύνηση και Λήψη Αποφάσεων

8.10 Οι πληροφορίες που αναφέρονται σε σχέση με πιθανά ελαττώματα ποιότητας πρέπει να καταγράφονται, περιλαμβάνοντας όλες τις αρχικές λεπτομέρειες. Η εγκυρότητα και το εύρος όλων των καταγεγραμμένων ελαττωμάτων ποιότητας πρέπει να τεκμηριώνεται και να αξιολογείται σύμφωνα με τις αρχές Διαχείρισης Κινδύνου Ποιότητας προκειμένου να υποστηριχτούν αποφάσεις σχετιζόμενες με το βαθμό της διερεύνησης και των ληφθέντων αποφάσεων.

8.11 Εάν ένα ελάττωμα ποιότητας διαπιστωθεί ή είναι ύποπτο σε μια παρτίδα, πρέπει να δοθεί προσοχή και στον έλεγχο των υπόλοιπων παρτίδων και σε ορισμένες περιπτώσεις και σε άλλα προϊόντα, προκειμένου να προσδιοριστεί εάν και αυτά έχουν επηρεαστεί. Συγκεκριμένα, πρέπει να διερευνούνται κι άλλες παρτίδες που μπορεί να περιέχουν τμήματα της ελαττωματικής παρτίδας ή ελαττωματικών τμημάτων.

8.12 Διερευνήσεις ελαττωμάτων ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνουν και ανασκόπηση προηγούμενων εκθέσεων ελαττωμάτων ποιότητας ή οποιαδήποτε άλλη σχετική πληροφορία για οποιαδήποτε ένδειξη συγκεκριμένων ή επαναλαμβανόμενων προβλημάτων τα οποία απαιτούν προσοχή και πιθανώς περαιτέρω ρυθμιστικές ενέργειες.

8.13 Οι αποφάσεις που λαμβάνονται κατά ή μετά από τη διερεύνηση των ελαττωμάτων ποιότητας πρέπει να αντανακλούν το επίπεδο του κινδύνου ο οποίος εμφανίζεται λόγω του ελαττώματος ποιότητας όπως και από το βαθμό της σοβαρότητας της μη συμμόρφωσης σύμφωνα με τις απαιτήσεις των αδειών κυκλοφορίας/προδιαγραφών του Φακέλου του προϊόντος ή των GMP. Αυτές οι αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται έγκαιρα για να διασφαλίζουν ότι η ασφάλεια των ασθενών ή των ζώων διατηρείται, με έναν τρόπο ο οποίος είναι ανάλογος με το επίπεδο του κινδύνου ο οποίος εμφανίζεται από αυτά τα ζητήματα.

8.14 Δεδομένου ότι δεν είναι πάντα διαθέσιμες όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη φύση και την έκταση του ελαττώματος ποιότητας στα πρώιμα στάδια της διερεύνησης, η διαδικασία της λήψης αποφάσεων παρόλα αυτά πρέπει να διασφαλίζει ότι λαμβάνονται σε έγκαιρα χρονικά διαστήματα οι κατάλληλες ενέργειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Πρέπει να τεκμηριώνονται όλες οι αποφάσεις και τα μέτρα που λαμβάνονται ως αποτέλεσμα ενός ελαττώματος ποιότητας.

8.15 Ελαττώματα ποιότητας πρέπει να αναφέρονται έγκαιρα από τον παραγωγό στον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας/αναδόχου και όλων των σχετιζόμενων Αρμοδίων Αρχών στις περιπτώσεις που το ελάττωμα ποιότητας μπορεί να οδηγήσει στην ανάκληση του προϊόντος ή στη μη φυσιολογική διαθεσιμότητα του προϊόντος.

Ανάλυση αιτιών και Διορθωτικές και Προληπτικές Ενέργειες

8.16 Πρέπει να εφαρμόζεται κατάλληλο επίπεδο ανάλυσης των αιτών που εφαρμόζονται κατά τη διερεύνηση των ελαττωμάτων ποιότητας. Σε περιπτώσεις όπου η ανάλυση των πραγματικών αιτών του ελαττώματος ποιότητας δεν μπορεί να προσδιοριστεί, προσοχή πρέπει να δοθεί στον εντοπισμό των πιο πιθανών αιτών πρόκλησης και αυτά να αντιμετωπισθούν.

8.17 Όπου υπάρχει υποψία ή έχει εντοπιστεί ανθρώπινο λάθος ως αιτία του ελαττώματος ποιότητας αυτό θα πρέπει τεκμηριώνεται επίσημα και να δοθεί η απαιτούμενη προσοχή ώστε να διασφαλιστεί ότι λάθη ή προβλήματα που οφείλονται σε διαδικασία, σε διαδικαστικά ζητήματα ή στο σύστημα δεν παραλειφθούν, εάν υφίστανται.

8.18 Κατάλληλα CAPAs προσδιορίζονται και λαμβάνονται σε ανταπόκριση του ελαττώματος ποιότητας. Η αποτελεσματικότητα τέτοιων ενεργειών πρέπει να παρακολουθείται και να αξιολογείται.

8.19 Αρχεία ελαττωμάτων ποιότητας πρέπει να αναθεωρούνται και οποιεσδήποτε αναλύσεις τάσεων πρέπει να εφαρμόζονται τακτικά για οποιαδήποτε ένδειξη συγκεκριμένων ή επαναλαμβανόμενων προβλημάτων που απαιτούν προσοχή.

Ανακλήσεις Προϊόντων και άλλες δυνητικές δράσεις ελαχιστοποίηση κινδύνου

8.20 Πρέπει να υφίστανται γραπτές διαδικασίες, τακτικά αναθεωρούμενες και επικαιροποιημένες όταν είναι απαραίτητο, προκειμένου να λαμβάνεται οποιαδήποτε δραστηριότητα ανάκλησης ή η εφαρμογή οποιασδήποτε δράσης ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

8.21 Εφόσον οποιοδήποτε προϊόν έχει κυκλοφορήσει στην αγορά, οποιαδήποτε ανάκληση του από το δίκτυο διανομής που οφείλεται σε ελάττωμα ποιότητας πρέπει να θεωρείται και να διαχειρίζεται ως ανάκληση (Αυτή η πρόβλεψη δεν εφαρμόζεται στην ανάκληση (ή επιστροφή) δειγμάτων του προϊόντος από το δίκτυο διανομής για να διευκολύνει τη διερεύνηση ενός ζητήματος ελαττώματος ποιότητας/έκθεσης.

8.22 Οι ενέργειες για ανάκληση πρέπει να μπορούν να ξεκινήσουν ταχέως και οποιαδήποτε χρονική στιγμή. Σε ορισμένες περιπτώσεις οι ανακλητικές ενέργειες μπορεί να απαιτηθεί να ξεκινήσουν για την προστασία της δημόσιας υγείας ή της υγείας των ζώων πριν από τον καθορισμό των αιτών πρόκλησης και της πλήρης έκτασης του ελαττώματος ποιότητας.

8.23 Τα γραπτά στοιχεία διανομής των παρτίδων/προϊόντων πρέπει να μπορούν να τεθούν εύκολα στη διάθεση του ή των προσώπων που είναι υπεύθυνα για ανακλήσεις, και να περιέχουν ικανές πληροφορίες για

τις φαρμακαποθήκες και τους πελάτες στους οποίους τα προϊόντα διατίθενται απ 'ευθείας (με διευθύνσεις, αριθμούς τηλεφώνων και/ή αριθμών φαξ σε εργάσιμες και μη εργάσιμες ώρες, παρτίδες και ποσότητες που παραδόθηκαν), συμπεριλαμβανομένων των εξαγομένων προϊόντων και των ιατρικών δειγμάτων.

8.24 Στην περίπτωση των υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, όλες οι εγκαταστάσεις δοκιμών πρέπει να διερευνηθούν και οι χώρες που προορίζονται τα προϊόντα να εντοπιστούν. Στην περίπτωση που για κάποιο υπό έρευνα φαρμακευτικό προϊόν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, ο παραγωγός του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει, σε συνεργασία με το χορηγό, να ενημερώνει τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας για οποιαδήποτε ελάττωμα ποιότητας το οποίο σχετίζεται με το εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν. Ο χορηγός πρέπει να εφαρμόζει μια διαδικασία για την άμεση αποκάλυψη της ταυτότητας των «τυφλών» προϊόντων, όταν αυτό είναι απαραίτητο για μια άμεση ανάκληση. Ο χορηγός πρέπει να διασφαλίζει ότι η διαδικασία διασφαλίζει την ταυτότητα του «τυφλού» προϊόντος τόσο όσο είναι απαραίτητο.

8.25 Προσοχή πρέπει να δοθεί μετά από τη διαβούλευση με τις Αρμόδιες Αρχές, στο πόσο θα επεκταθεί εντός του συστήματος διανομής μια ανακλητική δράση, λαμβάνοντας υπόψη το δυνητικό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία και την υγεία των ζώων και οποιαδήποτε επίπτωση που μπορεί να έχει η προτεινόμενη ανακλητική διαδικασία. Οι αρμόδιες Αρχές πρέπει να ενημερώνονται για τις περιπτώσεις που δεν λαμβάνεται απόφαση ανάκλησης μια ελαττωματικής παρτίδας η οποία έχει λήξει (όπως για παράδειγμα για προϊόντα με μικρή διάρκεια ζωής).

8.26 Όλες οι Αρμόδιες Αρχές πρέπει να ενημερώνονται εκ των προτέρων σε περιπτώσεις προϊόντων που προτίθεται να πραγματοποιηθεί ανάκληση. Για πολύ σοβαρά ζητήματα (πχ. αυτά τα οποία δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές επιπτώσεις σε ασθενείς ή στην υγεία των ζώων), άμεσες δράσεις μείωσης του κινδύνου (όπως είναι η ανάκληση προϊόντος) μπορεί να πραγματοποιηθούν πριν από την ενημέρωση των Αρμοδίων Αρχών.

Όπου είναι εφικτό, πρέπει να γίνονται προσπάθειες να υπάρχει συμφωνία πριν από την εκτέλεση με τις Αρμόδιες Αρχές.

8.27 Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν η προτεινόμενη διαδικασία ανάκλησης μπορεί να επηρεάσει διαφορετικές αγορές με διαφορετικούς τρόπους και εάν είναι αυτή η περίπτωση, κατάλληλα, σχετιζόμενα με την αγορά, μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου πρέπει να αναπτυχθούν και να συζητηθούν με τις σχετικές Αρμόδιες Αρχές. Πρέπει να ληφθεί υπόψη η θεραπευτική χρήση, ο κίνδυνος ελλείψεων του φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο δεν υπάρχει άλλο εγκεκριμένο προϊόν της ίδιας θεραπευτικής κατηγορίας, πριν από τη λήψη μιας δράσης ελαχιστοποίησης του κινδύνου όπως είναι η ανάκληση. Οποιαδήποτε απόφαση για τη μη εκτέλεση μιας ενέργειας ελαχιστοποίησης του κινδύνου η οποία ούτως ή άλλως θα απαιτούνταν να πραγματοποιηθεί πρέπει να συμφωνηθεί με την Αρμόδια Αρχή εκ των προτέρων.

8.28 Τα ανακαλούμενα προϊόντα πρέπει να ταυτοποιούνται και να αποθηκεύονται ξεχωριστά σε ασφαλή χώρο έως ότου ληφθεί απόφαση για την τύχη τους. Η απόσυρση όλων των ανακληθέντων παρτίδων πρέπει να πραγματοποιείται και να τεκμηριώνεται βάσει των εγκεκριμένων διαδικασιών. Το σκεπτικό για οποιαδήποτε απόφαση για την ανακατεργασία ανακληθέντων προϊόντων πρέπει να τεκμηριώνεται και να συζητείται με τις σχετικές Αρμόδιες Αρχές. Η διάρκεια ζωής που απομένει για οποιεσδήποτε ανακατεργασμένες παρτίδες που πρόκειται να τοποθετηθούν στην αγορά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

8.29 Η πρόοδος της ανακλητικής διαδικασίας έως την ολοκλήρωσή της πρέπει να καταγράφεται και να συντάσσεται μία τελική έκθεση στην οποία να περιλαμβάνεται και μία σύγκριση μεταξύ των ποσοτήτων προϊόντων/παρτίδων που παραδόθηκαν και των ποσοτήτων που ανακτήθηκαν.

8.30 Πρέπει, κατά διαστήματα, να επαναξιολογείται η αποτελεσματικότητα των ρυθμίσεων για τις ανακλήσεις προκειμένου να επιβεβαιώνεται ότι παραμένουν εύρωστες και κατάλληλες για εφαρμογή. Τέτοιες αξιολογήσεις πρέπει να επεκτείνονται τόσο σε καταστάσεις εντός ωρών εργασίας όσο σε καταστάσεις εκτός ωρών εργασίας και όταν πραγματοποιούνται τέτοιες αξιολογήσεις, προσοχή πρέπει να δίνεται αν πρέπει να πραγματοποιούνται εικονικές ανακλήσεις. Η αξιολόγηση πρέπει να τεκμηριώνεται και να δικαιολογείται.

8.31 Επιπλέον των ανακλήσεων, υπάρχουν και άλλες ενέργειες ελαχιστοποίησης του κινδύνου οι οποίες θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, προκειμένου να είναι οι κίνδυνοι οι οποίοι παρουσιάζονται από ελαττώματα ποιότητας διαχειρίσιμοι. Τέτοιες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν την έκδοση προειδοποιητικών ανακοινώσεων στους επαγγελματίες υγείας σχετικά με τη χρήση μιας παρτίδας η οποία είναι δυνητικά ελαττωματική. Αυτό θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και να συζητείται με τις σχετικές Αρμόδιες Αρχές.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ

Βασικές Απαιτήσεις για τις Δραστικές Ουσίες που χρησιμοποιούνται ως Πρώτες Ύλες

Πίνακας Περιεχομένων

1 Εισαγωγή

Αυτή η κατευθυντήρια γραμμή δημοσιεύθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση το Νοέμβριο του 2000 ως το Παράρτημα 18 στον Οδηγό Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP) σε συμφωνία με το ICH Q7A και χρησιμοποιείται από τους παραγωγούς και τις Αρμόδιες Αρχές GMP σε εθελοντική βάση. Τα άρθρα 46 (στ) της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ και 50 (στ) της Οδηγίας 2001/82/ΕΚ όπως τροποποιήθηκαν από τις Οδηγίες 2004/27/ΕΚ και 2004/28/ΕΚ αντίστοιχα, θέτουν νέες υποχρεώσεις στους κατόχους άδειας παραγωγής ώστε να χρησιμοποιούν μόνο δραστικές ουσίες που έχουν παρασκευαστεί σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (Good Manufacturing Practice-GMP) για τις πρώτες ύλες. Στις οδηγίες αυτές αναφέρεται ότι οι αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής δραστικών ουσιών θα υιοθετηθούν υπό την μορφή λεπτομερών κατευθυντηρίων γραμμών. Τα Κράτη-Μέλη έχουν συμφωνήσει ότι το κείμενο του τέως Παραρτήματος 18 θα αποτελέσει τη βάση για τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές για τη δημιουργία του Μέρους II του Οδηγού GMP.

1.1 Σκοπός

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές έχουν σκοπό την παροχή οδηγιών σχετικά με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής δραστικών ουσιών με ένα κατάλληλο σύστημα διαχείρισης της ποιότητας. Σκοπό έχουν επίσης να βοηθήσουν να διασφαλιστεί ότι οι δραστικές ουσίες ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις για τις οποίες προορίζονται ή που θεωρείται ότι διαθέτουν όσον αφορά στην ποιότητα και καθαρότητα.

Στις κατευθυντήριες αυτές γραμμές «η παραγωγή» περιλαμβάνει όλες τις εργασίες παραλαβής υλικών, παρασκευής, συσκευασίας, ανασυσκευασίας, τοποθέτησης επισήμανσης, επανεπισήμανσης, ποιοτικού ελέγχου, αποδέσμευσης, αποθήκευσης και διανομής των δραστικών ουσιών και των σχετικών ελέγχων. Ο όρος «πρέπει» καθορίζει συστάσεις που αναμένεται να εφαρμοστούν εκτός εάν αποδεικνύονται ανεφάρμοστες ή έχουν τροποποιηθεί από κάποιο σχετικό Παράρτημα του Οδηγού ΚΚΠ (GMP) ή έχουν αντικατασταθεί από μία εναλλακτική μέθοδο που έχει αποδειχθεί ότι παρέχει τουλάχιστον ισοδύναμο επίπεδο διασφάλισης της ποιότητας.

Ο Οδηγός ΚΚΠ (GMP) στο σύνολό του δεν καλύπτει θέματα ασφάλειας του προσωπικού που απασχολείται με την παραγωγή, ούτε θέματα που αφορούν στην προστασία του περιβάλλοντος. Οι έλεγχοι αυτοί αποτελούν εγγενείς ευθύνες του παραγωγού και καλύπτονται από άλλα τμήματα της νομοθεσίας.

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές δεν έχουν σκοπό να καθορίσουν απαιτήσεις για την έγκριση ούτε να τροποποιήσουν απαιτήσεις της φαρμακοποιίας και δεν επηρεάζουν τη δυνατότητα της αρμόδιας αρχής να καθορίσει ειδικές απαιτήσεις για την έγκριση σχετικά με τις δραστικές ουσίες εντός του πλαισίου των αδειών κυκλοφορίας / παραγωγής. Όλες οι δεσμεύσεις στα έγγραφα έγκρισης πρέπει να πληρούνται.

1.2 Πεδίο εφαρμογής

Αυτές οι κατευθυντήριες γραμμές εφαρμόζονται στην παραγωγή δραστικών ουσιών για φαρμακευτικά προϊόντα τόσο για ανθρώπινη όσο και για κτηνιατρική χρήση. Εφαρμόζονται στην παραγωγή στείρων δραστικών ουσιών μόνο μέχρι το σημείο ακριβώς πριν η δραστική ουσία καταστεί στείρα. Η αποστείρωση και η άσηπτη διαδικασία των στείρων δραστικών ουσιών δεν καλύπτονται αλλά πρέπει να διενεργούνται σύμφωνα με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές του Οδηγού ΚΚΠ (GMP) όπως καθορίζονται από την Οδηγία 2003/94/ΕΚ και ερμηνεύονται από τον Οδηγό ΚΚΠ (GMP) συμπεριλαμβανομένου του Παραρτήματός του 1.

Στην περίπτωση εκτοπαρασίτων για κτηνιατρική χρήση μπορεί να χρησιμοποιούνται άλλα πρότυπα από αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές τα οποία διασφαλίζουν ότι το υλικό έχει την κατάλληλη ποιότητα.

Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές εξαιρούν το πλήρες αίμα και το πλάσμα, καθώς η Οδηγία 2002/98/ΕΚ και οι τεχνικές απαιτήσεις που την υποστηρίζουν καθορίζουν τις λεπτομερείς απαιτήσεις για τη συλλογή και τον έλεγχο του αίματος. Εν τούτοις οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές συμπεριλαμβάνουν τις δραστικές ουσίες που παράγονται χρησιμοποιώντας αίμα ή πλάσμα σαν πρώτες ύλες.

Τέλος οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές δεν εφαρμόζονται σε χύμα (bulk-packaged) φαρμακευτικά προϊόντα. Εφαρμόζονται σε όλες τις άλλες δραστικές πρώτες ύλες που υπόκεινται σε τυχόν παρεκκλίσεις που περιγράφονται στα Παραρτήματα του Οδηγού ΚΚΠ (GMP) και πιο συγκεκριμένα στα Παραρτήματα 2 μέχρι 7 όπου μπορούν να βρεθούν συμπληρωματικές οδηγίες για ορισμένους τύπους δραστικών ουσιών.

Το Τμήμα 17, παρέχει οδηγίες στους οποιουσδήποτε, οι οποίοι μεταξύ άλλων, διανέμουν ή αποθηκεύουν μια δραστική ουσία ή ενδιάμεσο. Η οδηγία αυτή επεκτείνεται στην κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τις αρχές των Ορθών Πρακτικών Διανομής για δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται σε φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση όπως αναφέρονται στο Άρθρο 47 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Το Τμήμα 19 περιέχει οδηγίες που εφαρμόζονται μόνο για την παραγωγή δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων, παρ' όλο που πρέπει να σημειωθεί ότι η εφαρμογή τους στην περίπτωση αυτή παρ' όλο που συνιστάται, δεν απαιτείται από την Κοινοτική νομοθεσία.

Μία «Πρώτη Ύλη Δραστικής Ουσίας» είναι μία πρώτη ύλη, ενδιάμεσο προϊόν ή μία δραστική ουσία που χρησιμοποιείται για την παρασκευή μιας δραστικής ουσίας και που ενσωματώνεται σαν ένα σημαντικό δομικό τμήμα στη δομή της δραστικής ουσίας. Μια Πρώτη Ύλη Δραστικής Ουσίας μπορεί να είναι ένα προϊόν εμπορίου, ένα υλικό που αγοράζεται από ένα ή περισσότερους προμηθευτές βάσει συμβολαίου ή εμπορικής συμφωνίας ή που παρασκευάζεται επί τόπου (in-house). Οι Πρώτες Ύλες Δραστικής Ουσίας συνήθως έχουν καθορισμένες χημικές ιδιότητες και δομή.

Ο παραγωγός πρέπει να καθορίζει και να τεκμηριώνει το σκεπτικό για το σημείο στο οποίο αρχίζει η παρασκευή της δραστικής ουσίας. Για τις διαδικασίες σύνθεσης, αυτό είναι γνωστό ως το σημείο στο οποίο οι «Πρώτες Ύλες Δραστικής Ουσίας» εισάγονται στην παραγωγική διαδικασία. Για άλλες διαδικασίες (π.χ. ζύμωση, εκχύλιση, καθαρισμό, κ.λπ.) το σκεπτικό αυτό καθορίζεται κατά περίπτωση. Ο Πίνακας 1 δίνει οδηγίες για το σημείο στο οποίο η «Πρώτη Ύλη Δραστικής Ουσίας» εισάγεται συνήθως στην παραγωγική διαδικασία. Από το σημείο αυτό και μετά πρέπει να εφαρμόζονται οι κατάλληλες αρχές ορθής παραγωγής όπως καθορίζονται σ' αυτές τις κατευθυντήριες γραμμές για τα στάδια παραγωγής των ενδιαμέσων προϊόντων και /ή των δραστικών ουσιών. Αυτό περιλαμβάνει την επικύρωση αξιοπιστίας (validation) των κρισίμων σταδίων της παραγωγικής διαδικασίας, τα οποία θεωρείται ότι επηρεάζουν την ποιότητα της δραστικής ουσίας. Εν τούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι το γεγονός ότι ένας παραγωγός επιλέγει να επικυρώσει ένα στάδιο διαδικασίας δεν σημαίνει απαραίτητα ότι αυτό το στάδιο καθορίζεται ως κρίσιμο. Οι οδηγίες που αναφέρονται σ' αυτό το έγγραφο συνήθως εφαρμόζονται στις διαδικασίες που εμφανίζονται με γκρι χρώμα στον Πίνακα 1. Δεν υπονοείται ότι όλα τα στάδια της διαδικασίας που εμφανίζονται πρέπει να συμπληρώνονται. Η αυστηρότητα του Οδηγού ΚΚΠ (GMP) για την παραγωγή των δραστικών ουσιών αυξάνεται καθώς η διαδικασία προχωρεί από τα αρχικά στάδια προς τα τελικά στάδια, τον καθαρισμό και τη συσκευασία. Η επεξεργασία των δραστικών ουσιών με φυσικές μεθόδους όπως είναι η κοκκοποίηση, η επικάλυψη ή ο φυσικός χειρισμός του μεγέθους των σωματιδίων (π.χ. κονιοποίηση, micronising) πρέπει να γίνονται σύμφωνα τουλάχιστον με τα πρότυπα αυτών των κατευθυντηρίων γραμμών. Οι κατευθυντήριες αυτές γραμμές δεν εφαρμόζονται στις διαδικασίες πριν από την πρώτη εισαγωγή της οριζόμενης ως «Πρώτη Ύλη Δραστικής Ουσίας».

Στην κατευθυντήρια αυτή οδηγία ο όρος Δραστικό Φαρμακευτικό Συστατικό (Active Pharmaceutical Ingredient - API) χρησιμοποιείται επανειλημμένα και πρέπει να θεωρείται ότι είναι αντίστοιχος με τον όρο «Δραστική Ουσία». Το λεξιλόγιο στο τμήμα 20 του Μέρους II πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε συσχετισμό με το Μέρος II. Ορισμένοι από τους ίδιους ορισμούς ήδη καθορίζονται στο Μέρος I του Οδηγού GMP και συνεπώς πρέπει μόνο να χρησιμοποιούνται στα πλαίσια του Μέρους I.

Πίνακας 1: Εφαρμογή αυτής της Κατευθυντήριας Γραμμής στην Παραγωγή Δραστικών Φαρμακευτικών Ουσιών (API)

Τύπος Παραγωγής	Εφαρμογή αυτής της Κατευθυντήριας Γραμμής στα στάδια (που φαίνονται με γκρίζο χρώμα) που χρησιμοποιούνται γι' αυτόν τον τύπο της παραγωγής				
Χημική Παραγωγή	Παρασκευή της Πρώτης Ύλης API	Εισαγωγή της Πρώτης Ύλης API μέσα στη διαδικασία	Παραγωγή Ενδιαμέσων Προϊόντων	Απομόνωση και Καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
API που προέρχεται από ζωικές πηγές	Συλλογή του οργάνου, υγρού ή ιστού	Κοπή, ανάμιξη και /ή αρχική κατεργασία	Εισαγωγή Πρώτης Ύλης API στη διαδικασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
API που έχει εκχυλιστεί από φυτά	Συλλογή του φυτού	Κοπή και αρχική εκχύλιση	Εισαγωγή Πρώτης Ύλης API στη διαδικασία	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
Φυτικά εκχυλίσματα που χρησιμοποιούνται ως API	Συλλογή των φυτών	Κοπή και αρχική εκχύλιση		Περαιτέρω εκχύλιση	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
API που αποτελείται από τεμαχισμένα ή κονιοποιημένα βότανα	Συλλογή των φυτών και/ή καλλιέργεια και συγκομιδή	Κοπή/ Κονιοποίηση			Φυσική κατεργασία και συσκευασία
Βιοτεχνολογία: Ζύμωση/ Καλλιέργεια κυττάρων	Συγκρότηση μητρικής τράπεζας κυττάρων και τράπεζας κυττάρων εργασίας	Διατήρηση της τράπεζας κυττάρων εργασίας	Καλλιέργεια κυττάρων και/ή ζύμωση	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία
"Κλασσική" Ζύμωση για την παραγωγή μιας API	Συγκρότηση τράπεζας κυττάρων	Διατήρηση της τράπεζας κυττάρων	Εισαγωγή των κυττάρων στη ζύμωση	Απομόνωση και καθαρισμός	Φυσική κατεργασία και συσκευασία

Αυξανόμενες απαιτήσεις GMP →

2 Διαχείριση της Ποιότητος

2.1 Αρχές

2.10 Η ποιότητα πρέπει να αποτελεί ευθύνη όλων των προσώπων που εμπλέκονται στην παραγωγή.

2.11 Κάθε παραγωγός πρέπει να καθιερώνει, να τεκμηριώνει και να εφαρμόζει ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης της ποιότητος το οποίο θα περιλαμβάνει την ενεργή συμμετοχή της διοίκησης και του κατάλληλου για την παραγωγή προσωπικού.

2.12 Το σύστημα διαχείρισης της ποιότητος πρέπει να περιλαμβάνει την οργανωτική δομή, τις διαδικασίες, τις επεξεργασίες και τους πόρους, καθώς και τις ενέργειες που απαιτούνται για να διασφαλίζεται η πεποίθηση ότι η δραστική ουσία θα ανταποκρίνεται στις αναμενόμενες προδιαγραφές ποιότητας και καθαρότητας. Όλες οι ενέργειες που σχετίζονται με την ποιότητα πρέπει να καθορίζονται και να τεκμηριώνονται.

2.13 Πρέπει να υπάρχει μία μονάδα(ες) ποιότητος ανεξάρτητη από την παραγωγή και η οποία εκπληρώνει τόσο τις υπευθυνότητες της διασφάλισης ποιότητος (QA) όσο και του ελέγχου ποιότητος (QC). Αυτό μπορεί να γίνει υπό την μορφή χωριστών μονάδων QA και QC ή από ένα άτομο ή ομάδα ανάλογα με το μέγεθος και τη δομή του οργανισμού.

2.14 Τα πρόσωπα που εξουσιοδοτούνται για την αποδέσμευση των ενδιαμέσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών (APIs) πρέπει να καθορίζονται.

2.15 Όλες οι ενέργειες που σχετίζονται με την ποιότητα πρέπει να καταγράφονται κατά τον χρόνο που εκτελούνται.

2.16 Οποιαδήποτε παρέκκλιση από τις καθιερωμένες διαδικασίες πρέπει να τεκμηριώνεται και να εξηγείται. Κρίσιμες παρεκκλίσεις πρέπει να ερευνώνται και η έρευνα και τα συμπεράσματά της πρέπει να τεκμηριώνονται.

2.17 Κανένα υλικό δεν πρέπει να αποδεσμεύεται ή να χρησιμοποιείται πριν από την ικανοποιητική ολοκλήρωση της αξιολόγησης από την μονάδα ποιότητος εκτός εάν υπάρχουν κατάλληλα συστήματα που θα επιτρέπουν μία τέτοια χρήση (π.χ. η αποδέσμευση υπό καραντίνα όπως περιγράφεται στο Τμήμα 10.20 ή η χρήση πρώτων υλών ή ενδιαμέσων προϊόντων ενώ εκκρεμεί η ολοκλήρωση της αξιολόγησής τους).

2.18 Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες για την ενημέρωση του υπευθύνου της διοίκησης έγκαιρα σχετικά με τις επιθεωρήσεις που έγιναν από τις αρμόδιες αρχές, τις σημαντικές ελλείψεις σε σχέση με τις αρχές ΚΚΠ (GMP), τα ελαττωματικά προϊόντα και τις σχετιζόμενες ενέργειες (π.χ. παράπονα που σχετίζονται με την ποιότητα, ανακλήσεις, ενέργειες από τις αρμόδιες αρχές, και άλλα).

2.19 Προκειμένου να επιτευχθεί αξιόπιστα ο σκοπός της ποιότητας, πρέπει να υπάρχει ένα περιεκτικά σχεδιασμένο και σωστά εφαρμοσμένο σύστημα ποιότητας, το οποίο ενσωματώνει τους Κανόνες Καλής Παραγωγής, τον Έλεγχο Ποιότητας και τη Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας.

2.2 Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας

2.20 Η Διαχείριση Κινδύνου Ποιότητας είναι μια συστηματική διαδικασία για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την ανασκόπηση των κινδύνων στην ποιότητα της δραστικής ουσίας. Μπορεί να εφαρμοσθεί τόσο εκ των προτέρων όσο και αναδρομικά.

2.21 Το σύστημα διαχείρισης κινδύνου ποιότητας πρέπει να διασφαλίζει ότι:

- η αξιολόγηση του κινδύνου στην ποιότητα βασίζεται στην επιστημονική γνώση, στην εμπειρία σχετικά με τη διαδικασία και τελικά συνδέεται με την προστασία του ασθενούς μέσω της επικοινωνίας με το χρήστη της δραστικής ουσίας.
- το επίπεδο της προσπάθειας, της τυπικότητας και της τεκμηρίωσης στη διαδικασία διαχείρισης κινδύνου ποιότητας είναι ανάλογο του επιπέδου του κινδύνου.

Παραδείγματα των διαδικασιών και των εφαρμογών της διαχείρισης κινδύνου ποιότητας μπορούν να βρεθούν, μεταξύ άλλων, στο Μέρος III του Οδηγού των Κανόνων Καλής Παραγωγής.

2.3 Υπευθυνότητες της(των) Μονάδας(ων) Ποιότητας

2.30 Η μονάδα(ες) ποιότητας πρέπει να εμπλέκεται σε όλα τα θέματα που σχετίζονται με την ποιότητα.

2.31 Η μονάδα(ες) ποιότητας πρέπει να ανασκοπεί και να εγκρίνει όλα τα κατάλληλα έγγραφα που σχετίζονται με την ποιότητα.

2.32 Οι κύριες υπευθυνότητες του ανεξάρτητου τμήματος(ων) ποιότητας δεν πρέπει να ανατίθενται σε άλλους. Οι υπευθυνότητες αυτές πρέπει να περιγράφονται γραπτώς και να συμπεριλαμβάνουν, χωρίς κατ' ανάγκη να περιορίζονται σε αυτές, τις ακόλουθες:

1. Αποδέσμευση ή απόρριψη όλων των δραστικών φαρμακευτικών συστατικών (APIs). Αποδέσμευση ή απόρριψη των ενδιαμέσων προϊόντων που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν εκτός του ελέγχου της εταιρείας παραγωγής.
2. Καθιέρωση ενός συστήματος για την αποδέσμευση ή την απόρριψη πρώτων υλών, ενδιαμέσων προϊόντων, υλικών συσκευασίας και υλικών επισήμανσης.
3. Ανασκόπηση των αρχείων κρίσιμων σταδίων επεξεργασίας της ολοκληρωμένης παρτίδας παραγωγής και των εργαστηριακών ελέγχων πριν από την αποδέσμευση των δραστικών ουσιών για διανομή.
4. Διασφάλιση ότι οι κρίσιμες παρεκκλίσεις ερευνώνται και επιλύονται.
5. Έγκριση όλων των προδιαγραφών και των οδηγιών για την κύρια παραγωγή (Master Production Instructions).
6. Έγκριση όλων των διαδικασιών που επηρεάζουν την ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs.
7. Διασφάλιση ότι πραγματοποιούνται εσωτερικοί έλεγχοι (αυτοεπιθεωρήσεις).
8. Έγκριση των παραγωγών βάσει συμβολαίου των ενδιαμέσων προϊόντων και των δραστικών ουσιών.
9. Έγκριση των αλλαγών που ενδεχομένως επηρεάζουν την ποιότητα των ενδιάμεσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών.
10. Ανασκόπηση και έγκριση των πρωτοκόλλων και των αναφορών επικύρωσης της αξιοπιστίας (validation protocols and reports).
11. Διασφάλιση ότι τα παράπονα που σχετίζονται με την ποιότητα ερευνώνται και επιλύονται.
12. Διασφάλιση ότι χρησιμοποιούνται αποτελεσματικά συστήματα για τη συντήρηση και τη βαθμονόμηση του κρίσιμου εξοπλισμού
13. Διασφάλιση ότι τα υλικά ελέγχονται κατάλληλα και τα αποτελέσματα αναφέρονται.
14. Διασφάλιση ότι υπάρχουν δεδομένα σταθερότητας τα οποία υποστηρίζουν τις ημερομηνίες επανελέγχου ή λήξεως και τις συνθήκες αποθήκευσης των δραστικών ουσιών και των ενδιαμέσων προϊόντων κατά περίπτωση. Και

15. Διενέργεια ανασκοπήσεων της ποιότητας του προϊόντος (όπως καθορίζεται στο Τμήμα 2.5).

2.4 Υπευθυνότητα για τις Δραστηριότητες Παραγωγής

Η υπευθυνότητα για τις δραστηριότητες παραγωγής πρέπει να περιγράφεται γραπτώς και πρέπει να περιλαμβάνει αλλά να μην περιορίζεται αναγκαστικά σε:

1. Προετοιμασία, ανασκόπηση, έγκριση και διανομή των οδηγιών για την παραγωγή των ενδιαμέσων προϊόντων ή των δραστικών ουσιών σύμφωνα με τις γραπτές διαδικασίες.
2. Παραγωγή δραστικών ουσιών (APIs) και, όπου απαιτείται, ενδιαμέσων προϊόντων σύμφωνα με προεγκεκριμένες οδηγίες.
3. Ανασκόπηση όλων των αρχείων παραγωγής παρτίδων και διασφάλιση ότι αυτά είναι πλήρη και υπογεγραμμένα.
4. Διασφάλιση ότι όλες οι παρεκκλίσεις που σημειώθηκαν κατά την παραγωγή έχουν καταγραφεί και αξιολογηθεί και ότι οι κρίσιμες παρεκκλίσεις έχουν διερευνηθεί και τα συμπεράσματα έχουν καταγραφεί.
5. Διασφάλιση ότι οι εγκαταστάσεις παραγωγής είναι καθαρές και έχουν απολυμανθεί όπου απαιτείται.
6. Διασφάλιση ότι έχουν γίνει οι απαραίτητες βαθμονομήσεις και έχουν τηρηθεί αρχεία.
7. Διασφάλιση ότι οι εγκαταστάσεις και ο εξοπλισμός συντηρούνται και τηρούνται αρχεία.
8. Διασφάλιση ότι τα πρωτόκολλα και οι αναφορές επικύρωσης της αξιοπιστίας (validation) ανασκοπούνται και εγκρίνονται.
9. Αξιολόγηση των προτεινόμενων αλλαγών στο προϊόν, τη διαδικασία ή τον εξοπλισμό, και
10. Διασφάλιση ότι οι νέες και, όπου απαιτείται, οι τροποποιημένες εγκαταστάσεις και εξοπλισμός έχουν αξιολογηθεί.

2.5 Εσωτερικές επιθεωρήσεις (Αυτο-Επιθεώρηση)

2.50 Προκειμένου να επαληθεύεται η συμμόρφωση προς τις αρχές των ΚΚΠ (GMPs) για τα APIs, πρέπει να διενεργούνται τακτικά εσωτερικές επιθεωρήσεις σύμφωνα με ένα εγκεκριμένο σχέδιο.

2.51 Τα ευρήματα των εσωτερικών επιθεωρήσεων και οι διορθωτικές ενέργειες πρέπει να τεκμηριώνονται και να φέρονται εις γνώσιν του υπευθύνου διοίκησης της εταιρείας Οι διορθωτικές ενέργειες που έχουν συμφωνηθεί πρέπει να ολοκληρώνονται εντός συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος και με αποτελεσματικό τρόπο.

2.6 Ανασκόπηση Ποιότητας του Προϊόντος (Product Quality Review)

2.60 Πρέπει να διεξάγονται τακτικές ανασκοπήσεις ποιότητος των δραστικών ουσιών (APIs) με αντικειμενικό σκοπό να επαληθεύεται η συνέπεια της διαδικασίας. Τέτοιες ανασκοπήσεις πρέπει κανονικά να διεξάγονται και να τεκμηριώνονται σε ετήσια βάση και πρέπει να περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα:

- Ανασκόπηση των κρισίμων ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (in-process controls) και των κρισίμων αποτελεσμάτων ελέγχου των δραστικών ουσιών.
- Ανασκόπηση όλων των παρτίδων που απέτυχαν να ικανοποιήσουν την(τις) προδιαγραφή(ές) που ισχύει(ουν).
- Ανασκόπηση όλων των κρισίμων παρεκκλίσεων ή των μη συμμορφώσεων και των σχετικών τους διερευνήσεων.
- Ανασκόπηση των ενδεχομένων αλλαγών που έγιναν στις διαδικασίες ή στις αναλυτικές μεθόδους.
- Ανασκόπηση των αποτελεσμάτων από το πρόγραμμα παρακολούθησης σταθερότητας.
- Ανασκόπηση όλων των επιστροφών που σχετίζονται με την ποιότητα, των παραπόνων και των ανακλήσεων, και
- Ανασκόπηση της επάρκειας των διορθωτικών ενεργειών που έγιναν.

2.61 Τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης πρέπει να αξιολογούνται και να γίνεται εκτίμηση του κατά πόσον πρέπει να διενεργηθεί κάποια διορθωτική ενέργεια ή επαναεπικύρωση της αξιοπιστίας. Οι λόγοι για κάποια τέτοια διορθωτική ενέργεια πρέπει να τεκμηριώνονται. Οι συμφωνημένες διορθωτικές ενέργειες πρέπει να ολοκληρώνονται εγκαίρως και αποτελεσματικά.

3 Προσωπικό

3.1 Προσόντα του Προσωπικού

3.10 Πρέπει να υπάρχει επαρκής αριθμός προσωπικού που να διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα, μόρφωση, εκπαίδευση και/ή εμπειρία ώστε να επιτελεί και να επιβλέπει την παραγωγή των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs.

3.11 Οι υπευθυνότητες όλου του προσωπικού που απασχολείται με την παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων και APIs πρέπει να καθορίζονται γραπτώς.

3.12 Η εκπαίδευση πρέπει να διενεργείται τακτικά από άτομα με κατάλληλα προσόντα και πρέπει να καλύπτει τουλάχιστον τις συγκεκριμένες λειτουργίες που ο υπάλληλος εκτελεί και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) που σχετίζονται με την εργασία του ατόμου. Για την εκπαίδευση πρέπει να τηρούνται αρχεία. Η εκπαίδευση πρέπει να αξιολογείται περιοδικά.

3.2 Υγιεινή του Προσωπικού

3.20 Το προσωπικό πρέπει να ακολουθεί πρακτικές καλής υγιεινής και να έχει υγιείς συνήθειες.

3.21 Το προσωπικό πρέπει να φοράει καθαρά ρούχα κατάλληλα για την παραγωγική διαδικασία στην οποία συμμετέχει και αυτά τα ρούχα πρέπει να αλλάζουν, όποτε απαιτείται. Πρόσθετα προστατευτικά εξαρτήματα όπως καλύμματα για το κεφάλι, το πρόσωπο, τα χέρια και τους βραχίονες, πρέπει να φοριούνται όποτε απαιτείται, προκειμένου να προστατεύονται τα ενδιάμεσα προϊόντα και τα APIs από επιμόλυνση.

3.22 Το προσωπικό πρέπει να αποφεύγει την άμεση επαφή με τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs.

3.23 Το κάπνισμα, το φαγητό, το ποτό, το μάσημα και η φύλαξη τροφών πρέπει να περιορίζονται σε κάποιες καθορισμένες προς τούτο περιοχές, ξεχωριστές από τους χώρους παραγωγής.

3.24 Το προσωπικό που πάσχει από μολυσματική ασθένεια ή έχει ανοικτά τραύματα στην εκτεθειμένη επιφάνεια του σώματός του, δεν πρέπει να απασχολείται σε δραστηριότητες που μπορεί να εκθέτουν σε κίνδυνο την ποιότητας της δραστικής ουσίας. Κάθε άτομο που σε οποιαδήποτε στιγμή φαίνεται ότι έχει μία εμφανή νόσο ή ανοικτό τραύμα (είτε μέσω ιατρικής εξετάσεως ή μέσω παρατηρήσεως από τον επιβλέποντα) πρέπει να αποκλείεται από δραστηριότητες όπου η κατάσταση της υγείας του θα μπορούσε να επηρεάσει δυσμενώς την ποιότητα των APIs, μέχρι η κατάστασή του να διορθωθεί ή ειδικευμένο ιατρικό προσωπικό να διαπιστώσει ότι η συμμετοχή του προσώπου αυτού δεν θέτει σε κίνδυνο την ποιότητα ή την ασφάλεια των APIs.

3.3 Σύμβουλοι

3.30 Οι σύμβουλοι που παρέχουν συμβουλές για την παραγωγή και τον έλεγχο των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs πρέπει να έχουν επαρκή μόρφωση, εκπαίδευση και εμπειρία ή οποιονδήποτε συνδυασμό αυτών, ώστε να συμβουλεύουν για το αντικείμενο για το οποίο έχουν προσληφθεί.

3.31 Πρέπει να τηρούνται αρχεία στα οποία να αναφέρεται το όνομα, η διεύθυνση, τα προσόντα και ο τύπος των υπηρεσιών που παρέχεται από αυτούς τους συμβούλους.

4. Κτίρια και Εγκαταστάσεις

4.1 Σχεδιασμός και Κατασκευή

4.10 Τα κτίρια και οι εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων και APIs πρέπει να βρίσκονται σε τέτοια θέση, να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται με τρόπο ώστε να διευκολύνεται ο καθαρισμός, η συντήρηση, και οι εργασίες που απαιτούνται ανάλογα με τον τύπο και το στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι εγκαταστάσεις πρέπει επίσης να σχεδιάζονται ώστε να ελαχιστοποιείται η ενδεχόμενη επιμόλυνση. Όπου καθορίζονται μικροβιολογικές προδιαγραφές για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs οι εγκαταστάσεις πρέπει επίσης να σχεδιάζονται ώστε να περιορίζεται η έκθεση σε μικροβιολογικούς επιμολυντές (objectionable microbiological contaminants) όπως απαιτείται.

4.11 Τα κτίρια και οι εγκαταστάσεις πρέπει να έχουν επαρκή χώρο για την τοποθέτηση του εξοπλισμού και των υλικών με τάξη ώστε να προλαμβάνεται η τυχόν ανάμιξη και επιμόλυνση.

4.12 Όπου ο εξοπλισμός (π.χ. κλειστά ή αυτόνομα [contained] συστήματα) παρέχει επαρκή προστασία των υλικών τότε ο εξοπλισμός αυτός είναι δυνατόν να βρίσκεται και εκτός κτιρίων.

4.13 Η ροή των υλικών και του προσωπικού μέσα στο κτίριο ή τις εγκαταστάσεις πρέπει να σχεδιάζεται ώστε να προλαμβάνεται τυχόν ανάμιξη ή επιμόλυνση.

4.14 Πρέπει να υπάρχουν καθορισμένες περιοχές ή άλλα συστήματα ελέγχου για τις ακόλουθες δραστηριότητες:

- Παραλαβή, ταυτοποίηση, δειγματοληψία και καραντίνα των εισερχομένων υλικών, και αυτών για τα οποία εκκρεμεί η αποδέσμευση ή απόρριψη.
- Καραντίνα πριν από την αποδέσμευση ή την απόρριψη των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs.
- Δειγματοληψία των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs.
- Κράτηση των απορριφθέντων υλικών πριν από την περαιτέρω διάθεσή τους (π.χ. επιστροφή, ανακατεργασία ή καταστροφή).
- Αποθήκευση των υλικών που έχουν αποδεσμευτεί.
- Εργασίες παραγωγής.
- Εργασίες συσκευασίας και επισήμανσης, και
- Εργαστηριακές εργασίες.

4.15 Πρέπει να υπάρχουν επαρκείς εγκαταστάσεις για τον καθαρισμό, το πλύσιμο και την τουαλέτα του προσωπικού. Αυτές οι εγκαταστάσεις για το πλύσιμο πρέπει να είναι εφοδιασμένες με ψυχρό και ζεστό νερό, όπως απαιτείται, με σαπούνι ή απορρυπαντικό, στεγνωτήρα αέρα ή πετσέτες μιας χρήσεως. Οι εγκαταστάσεις για το πλύσιμο και την τουαλέτα πρέπει να είναι χωριστά από τις περιοχές παραγωγής, αλλά πρέπει να υπάρχει εύκολα πρόσβαση σ' αυτές. Πρέπει να υπάρχουν επαρκείς εγκαταστάσεις για πλύσιμο με καταιονισμό ύδατος (ντους-shower) και/ή αλλαγή ενδυμασίας, όπου απαιτείται.

4.16 Οι χώροι/εργασίες των εργαστηρίων πρέπει κατά κανόνα να είναι χωριστά από τους χώρους παραγωγής. Μερικοί χώροι εργαστηρίου, συγκεκριμένα αυτοί που χρησιμοποιούνται για ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (in-process controls) μπορούν να βρίσκονται μέσα στους χώρους παραγωγής, αρκεί οι εργασίες παραγωγής να μην επηρεάζουν δυσμενώς την ακρίβεια των εργαστηριακών μετρήσεων, και το εργαστήριο και οι εργασίες του να μην επηρεάζουν αρνητικά τη διαδικασία παραγωγής είτε των ενδιαμέσων προϊόντων είτε των APIs.

4.2 Παροχές (Utilities)

4.20 Όλες οι παροχές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα του προϊόντος (π.χ. ατμός, αέρια, συμπιεσμένος αέρας, και θέρμανση, εξαερισμός και κλιματισμός) πρέπει να έχουν αντίστοιχη ποιότητα, να παρακολουθούνται κατάλληλα και να λαμβάνονται μέτρα όταν παρατηρείται υπέρβαση ορίων. Σχεδιαγράμματα γι' αυτά τα συστήματα παροχών πρέπει να είναι διαθέσιμα.

4.21 Όπου απαιτείται πρέπει να υπάρχει επαρκής εξαερισμός, διήθηση (air filtration) και συστήματα εξαγωγής αέρα. Τα συστήματα αυτά πρέπει να σχεδιάζονται και να κατασκευάζονται ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι επιμόλυνσης και διασταυρούμενης επιμόλυνσης και πρέπει να περιλαμβάνουν εξοπλισμό για τον έλεγχο της πίεσης του αέρα, των μικρο-οργανισμών (εφόσον απαιτείται), της σκόνης, της υγρασίας και της θερμοκρασίας ανάλογα με το στάδιο της παραγωγής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στις περιοχές όπου τα APIs εκτίθενται στο περιβάλλον.

4.22 Εάν υπάρχει ανακύκλωση αέρα στις περιοχές παραγωγής, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλα μέτρα για τον έλεγχο του κινδύνου επιμόλυνσης και διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

4.23 Οι σωληνώσεις που είναι μόνιμα εγκατεστημένες πρέπει να ταυτοποιούνται κατάλληλα. Αυτό μπορεί να γίνεται με ταυτοποίηση κάθε ξεχωριστής γραμμής, με τεκμηρίωση, με συστήματα ελέγχου μέσω υπολογιστή, ή με άλλον τρόπο. Οι σωληνώσεις πρέπει να έχουν τέτοια θέση ώστε να αποφεύγονται οι κίνδυνοι επιμόλυνσης των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs.

4.24 Οι αποχετεύσεις πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους και πρέπει να είναι εφοδιασμένες με παγίδα αέρα (air break) ή με κατάλληλο μηχάνημα ώστε να αποτρέπεται η ανάδρομη ροή, όπου απαιτείται.

4.3 Νερό

4.30 Το νερό που χρησιμοποιείται στην παραγωγή δραστικών ουσιών πρέπει να αποδεικνύεται ότι είναι κατάλληλο για τη χρήση για την οποία προορίζεται.

4.31 Το νερό που χρησιμοποιείται στην παραγωγική διαδικασία πρέπει να ανταποκρίνεται τουλάχιστον στις κατευθυντήριες γραμμές του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για την ποιότητα του ποσίμου νερού, εκτός εάν αιτιολογείται διαφορετικά.

4.32 Εάν το πόσιμο νερό είναι ανεπαρκές για να εξασφαλίσει την ποιότητα του API, και πρέπει να υπάρχουν αυστηρότερες προδιαγραφές για την χημική και/ή μικροβιολογική ποιότητα του νερού, τότε πρέπει να καθορίζονται κατάλληλες προδιαγραφές όσον αφορά τα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά, το συνολικό αριθμό μικροβίων (microbial counts), τους οργανισμούς που δεν πρέπει να είναι παρόντες (objectionable organisms) και/ή τις ενδοτοξίνες.

4.33 Όταν το νερό που χρησιμοποιείται στη διαδικασία, το επεξεργάζεται ο παραγωγός για να επιτευχθεί συγκεκριμένη ποιότητα, η διαδικασία κατεργασίας πρέπει να επικυρώνεται (validated) και να παρακολουθείται με κατάλληλα όρια λήψης μέτρων δράσης.

4.34 Όταν ο παραγωγός ενός μη στείρου API είτε σκοπεύει είτε ισχυρίζεται ότι αυτό είναι κατάλληλο για να χρησιμοποιηθεί περαιτέρω στη διαδικασία για την παραγωγή ενός στείρου φαρμάκου (φαρμακευτικού προϊόντος), το νερό που χρησιμοποιείται στα τελικά στάδια απομόνωσης και καθαρισμού πρέπει να παρακολουθείται και να ελέγχεται όσον αφορά τον συνολικό αριθμό μικροβίων (counts), τους οργανισμούς που δεν πρέπει να είναι παρόντες (objectionable organisms) και τις ενδοτοξίνες.

4.4 Χώροι για Αποκλειστική Παραγωγή (Containment)

4.40 Χώροι που είναι αφιερωμένοι στην αποκλειστική παραγωγή που μπορεί να περιλαμβάνουν εγκαταστάσεις, εξοπλισμό για τον χειρισμό του αέρα και/ή εξοπλισμό για την όλη διαδικασία πρέπει να χρησιμοποιούνται για την παραγωγή υλικών υψηλής ευαισθητοποίησης, όπως οι πενικιλλίνες ή οι κεφαλοσπορίνες.

4.41 Χώροι για αποκλειστική παραγωγή πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται όταν εμπλέκονται υλικά που η φύση τους είναι μολυσματική, ή έχουν ισχυρή φαρμακολογική δράση ή τοξικότητα (π.χ. ορισμένα στεροειδή ή κυτταροτοξικοί αντικαρκινικοί παράγοντες) εκτός εάν ορίζονται και τηρούνται επικυρωμένες (validated) διαδικασίες απενεργοποίησης και/ή καθαρισμού.

4.42 Πρέπει να καθιερώνονται και να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα, ώστε να αποφεύγεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση από το προσωπικό, τα υλικά κ.λπ. που μετακινούνται από μία περιοχή, που είναι αφιερωμένη σε συγκεκριμένη παραγωγή, σε άλλη περιοχή.

4.43 Δραστηριότητες παραγωγής (που συμπεριλαμβάνουν ζύγισμα, κονιοποίηση ή συσκευασία) μη φαρμακευτικών υλικών υψηλής τοξικότητας όπως τα φυτοφάρμακα και τα παρασιτοκτόνα δεν πρέπει να διενεργούνται στα κτίρια και/ή στις εγκαταστάσεις που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή APIs. Ο χειρισμός και η φύλαξη αυτών των μη φαρμακευτικών υλικών υψηλής τοξικότητας πρέπει να γίνεται χωριστά από τα APIs.

4.5 Φωτισμός

4.50 Επαρκής φωτισμός πρέπει να παρέχεται σε όλες τις περιοχές, ώστε να διευκολύνεται ο καθαρισμός, η συντήρηση και οι κατάλληλες εργασίες.

4.6 Απόβλητα και Απορρίμματα

4.60 Τα απόβλητα, τα απορρίμματα και άλλα σκουπίδια (π.χ. στερεά, υγρά, ή παραπροϊόντα σε αέρια μορφή από την παραγωγή) μέσα και έξω από τα κτίρια και την άμεση περιβάλλουσα περιοχή πρέπει να απορρίπτονται γρήγορα με ασφαλή και υγιεινό τρόπο. Οι περιέκτες και/ή οι σωληνώσεις, που περιέχουν απόβλητα, πρέπει να είναι σαφώς ταυτοποιημένοι.

4.7 Υγιεινή και Συντήρηση

4.70 Τα κτίρια που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων και APIs πρέπει να συντηρούνται κατάλληλα και να επισκευάζονται και να διατηρούνται σε καθαρή κατάσταση.

4.71 Πρέπει να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες για την ανάθεση υπευθυνότητας για την υγιεινή, οι οποίες να περιγράφουν τα προγράμματα καθαρισμού, τις μεθόδους, τον εξοπλισμό και τα υλικά που θα πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για τον καθαρισμό των κτιρίων και των εγκαταστάσεων.

4.72 Όταν απαιτείται, πρέπει επίσης να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες για τη χρήση κατάλληλων υλικών για την απαλλαγή από τα τρωκτικά, παρασιτοκτόνων, μυκητοκτόνων, καπνογόνων παραγόντων και παραγόντων, που είναι κατάλληλοι για τον καθαρισμό και την υγιεινή, ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση του εξοπλισμού, των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας και επισήμανσης, των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs.

5. Εξοπλισμός Παραγωγής (Process Equipment)

5.1 Σχεδιασμός και Κατασκευή

5.10 Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται για την παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων και APIs πρέπει να έχει τον κατάλληλο σχεδιασμό, το κατάλληλο μέγεθος και να είναι τοποθετημένο στην κατάλληλη θέση για την χρήση για την οποία προορίζεται, για τον καθαρισμό, την υγιεινή (όπου απαιτείται) και τη συντήρησή του.

5.11 Ο εξοπλισμός πρέπει να κατασκευάζεται έτσι ώστε οι επιφάνειες που έρχονται σε επαφή με πρώτες ύλες, ενδιάμεσα προϊόντα ή APIs να μην επηρεάζουν την ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs, πέραν από τις επίσημες ή τις άλλες καθιερωμένες προδιαγραφές.

5.12 Ο εξοπλισμός πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εντός του καθορισμένου εύρους λειτουργίας.

5.13 Ο κύριος εξοπλισμός (π.χ. αντιδραστήρες, περιέκτες αποθήκευσης) και οι μόνιμα εγκατεστημένες γραμμές παραγωγής που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή ενός API, πρέπει να ταυτοποιούνται κατάλληλα.

5.14 Τυχόν ουσίες που συνδέονται με τη λειτουργία του εξοπλισμού, όπως λιπαντικές ουσίες, υγρά θέρμανσης ή ψύξης, δεν πρέπει να έρχονται σε επαφή με τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs ώστε να μην επηρεάζουν την ποιότητά τους πέραν των επισήμων ή των άλλων καθιερωμένων προδιαγραφών. Οποιεσδήποτε παρεκκλίσεις πρέπει να αξιολογούνται ώστε να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν καταστρεπτικές συνέπειες για την καταλληλότητα του υλικού για τον σκοπό για τον οποίον προορίζεται. Όποτε αυτό είναι δυνατόν πρέπει να χρησιμοποιούνται λιπαντικές ουσίες και λάδια που να είναι ποιότητος τροφίμων.

5.15 Πρέπει να χρησιμοποιείται κλειστός ή αυτόνομος εξοπλισμός, όποτε αυτό χρειάζεται. Όταν χρησιμοποιείται ανοικτός εξοπλισμός ή ο εξοπλισμός ανοίγεται, πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης.

5.16 Πρέπει να τηρείται μια σειρά από τα τρέχοντα σχεδιαγράμματα για τον εξοπλισμό και τις κρίσιμες εγκαταστάσεις (π.χ. οργανολογία και συστήματα παροχών).

5.2 Συντήρηση και Καθαρισμός του Εξοπλισμού

5.20 Πρέπει να καθιερώνεται προγραμματισμός και διαδικασίες (συμπεριλαμβανομένης της ανάθεσης υπευθυνότητας) για την προληπτική συντήρηση του εξοπλισμού.

5.21 Πρέπει να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες για τον καθαρισμό του εξοπλισμού και την εν συνεχεία αποδέσμευση του για να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων και APIs. Οι διαδικασίες καθαρισμού πρέπει να περιλαμβάνουν επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να είναι δυνατόν στους χειριστές να καθαρίσουν κάθε τύπο εξοπλισμού με τρόπο επαναλήψιμο

και αποτελεσματικό. Οι διαδικασίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν:

- Ανάθεση υπευθυνότητας για τον καθαρισμό του εξοπλισμού.
- Προγράμματα καθαρισμού συμπεριλαμβανομένων όπου απαιτείται, προγραμμάτων υγιεινής.
- Μια πλήρη περιγραφή των μεθόδων και των υλικών, συμπεριλαμβανομένης της αραίωσης των προϊόντων καθαρισμού που χρησιμοποιούνται για τον καθαρισμό του εξοπλισμού.
- Όταν απαιτείται, οδηγίες για την αποσυναρμολόγηση και την ανασυναρμολόγηση κάθε τμήματος του εξοπλισμού, ώστε να διασφαλίζεται ο κατάλληλος καθαρισμός.
- Οδηγίες για την απομάκρυνση ή τη διαγραφή προηγούμενης ταυτοποίησης παρτίδας.
- Οδηγίες για την προστασία του καθαρού εξοπλισμού από επιμόλυνση πριν από τη χρήση του.
- Επιθεώρηση του εξοπλισμού για την καθαρότητά του αμέσως πριν από τη χρήση του, εάν αυτό είναι δυνατόν, και
- Καθιέρωση του μέγιστου χρόνου, που μπορεί να μεσολαβήσει μεταξύ της ολοκλήρωσης της παραγωγικής διαδικασίας και του καθαρισμού του εξοπλισμού, όπου απαιτείται.

5.22 Ο εξοπλισμός και τα σκεύη πρέπει να καθαρίζονται, να αποθηκεύονται και, όπου απαιτείται, να απολυμαίνονται ή να αποστειρώνονται, ώστε να προλαμβάνεται η επιμόλυνση ή η μεταφορά ενός υλικού, το οποίο θα μπορούσε να επηρεάσει αρνητικά την ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API πέραν από τις επίσημες ή τις άλλες καθιερωμένες προδιαγραφές.

5.23 Όταν ο εξοπλισμός προορίζεται για συνεχή παραγωγή ή παραγωγή διαδοχικών παρτίδων του ιδίου ενδιαμέσου προϊόντος ή API (campaign production), τότε πρέπει να καθαρίζεται σε κατάλληλα διαστήματα, ώστε να προλαμβάνεται η συσσώρευση ή η μεταφορά επιμολυντών (π.χ. προϊόντων αποικοδόμησης ή μικρο-οργανισμών που δεν πρέπει να υπάρχουν (objectionable levels of micro-organisms).

5.24 Ο εξοπλισμός που δεν είναι αποκλειστικής χρήσεως (non-dedicated) πρέπει να καθαρίζεται ανάμεσα στην παραγωγή διαφόρων υλικών, ώστε να προλαμβάνεται η διασταυρούμενη επιμόλυνση.

5.25 Πρέπει να καθορίζονται και να αιτιολογούνται τα κριτήρια αποδοχής για τα υπολείμματα και την επιλογή των διαδικασιών καθαρισμού και των προϊόντων καθαρισμού.

5.26 Ο εξοπλισμός πρέπει να ταυτοποιείται με κατάλληλα μέσα, όσον αφορά το περιεχόμενό του και την κατάσταση καθαρότητάς του.

5.3 Βαθμονόμηση (Calibration)

5.30 Ο εξοπλισμός για τον έλεγχο, τη ζύγιση, τη μέτρηση, την παρακολούθηση και την εξέταση, ο οποίος είναι κρίσιμος για τη διασφάλιση της ποιότητας των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs πρέπει να βαθμονομείται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες και ένα καθιερωμένο πρόγραμμα.

5.31 Η βαθμονόμηση του εξοπλισμού πρέπει να γίνεται χρησιμοποιώντας πρότυπα, τα οποία να αντιστοιχούν σε πιστοποιημένα πρότυπα, εφ' όσον υπάρχουν.

5.32 Πρέπει να διατηρούνται αρχεία αυτών των βαθμονομήσεων.

5.33 Η τρέχουσα κατάσταση βαθμονόμησης του κρίσιμου εξοπλισμού πρέπει να είναι γνωστή και να μπορεί να επαληθεύεται.

5.34 Όργανα, που δεν ανταποκρίνονται στα κριτήρια βαθμονόμησης δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται.

5.35 Οι παρεκκλίσεις από τα εγκεκριμένα πρότυπα βαθμονόμησης των κρισίμων οργάνων πρέπει να διερευνώνται ώστε να προσδιορίζεται εάν αυτές θα μπορούσαν να επιδράσουν στην ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs που παρήχθησαν χρησιμοποιώντας αυτόν τον εξοπλισμό μετά την τελευταία επιτυχή βαθμονόμηση.

5.4 Μηχανογραφημένα Συστήματα

5.40 Τα μηχανογραφημένα συστήματα που σχετίζονται με τις αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP) πρέπει να επικυρώνονται (validated) ως προς την αξιοπιστία τους. Το βάθος και η εμβέλεια της επικύρωσης αξιοπιστίας (validation) αυτής εξαρτάται από την διαφορετικότητα, την πολυπλοκότητα και την κρισιμότητα της μηχανογραφημένης εφαρμογής.

5.41 Ο έλεγχος καταλληλότητας της εγκατάστασης και ο έλεγχος καταλληλότητας της λειτουργίας πρέπει να αποδεικνύουν την καταλληλότητα του μηχανικού μέρους (hardware) και του λογισμικού (software) του υπολογιστή προκειμένου να επιτελείται η εργασία, που ανατίθεται.

5.42 Δεν απαιτείται το ίδιο επίπεδο δοκιμών για το λογισμικό που είναι εμπορικά διαθέσιμο και έχει ελεγχθεί. Εάν ένα υπάρχον σύστημα δεν έχει επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία του κατά τον χρόνο εγκατάστασής του θα μπορούσε να διεξαχθεί μια αναδρομική επικύρωση της αξιοπιστίας του (retrospective validation), εφόσον η κατάλληλη τεκμηρίωση είναι διαθέσιμη.

5.43 Τα μηχανογραφημένα συστήματα πρέπει να διαθέτουν κατάλληλους ελέγχους, ώστε να αποτρέπεται η μη εξουσιοδοτημένη πρόσβαση σε αυτά ή η αλλαγή των δεδομένων. Πρέπει να υπάρχουν έλεγχοι που να αποτρέπουν τη διαγραφή δεδομένων (π.χ. όταν το σύστημα κλείνει και τα στοιχεία δεν καταγράφονται). Πρέπει να υπάρχει καταγραφή οποιασδήποτε αλλαγής δεδομένων έχει γίνει, της προηγούμενης εισαγωγής, από ποιον έγινε η αλλαγή και του χρόνου που έγινε η αλλαγή.

5.44 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες για τη λειτουργία και τη συντήρηση των μηχανογραφημένων συστημάτων.

5.45 Όταν εισάγονται ιδιοχείρως κρίσιμα δεδομένα πρέπει να υπάρχει ένας επιπλέον έλεγχος για την ακρίβεια της εισαγωγής. Αυτό μπορεί να γίνεται από ένα δεύτερο χειριστή ή από το ίδιο το σύστημα.

5.46 Πρέπει να καταγράφονται και να διερευνώνται συμβάντα που σχετίζονται με τα μηχανογραφημένα συστήματα και τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs ή την αξιοπιστία των αρχείων ή των αποτελεσμάτων των ελέγχων.

5.47 Οι αλλαγές στο μηχανογραφημένο σύστημα πρέπει να γίνονται σύμφωνα με μία διαδικασία αλλαγής και πρέπει να εγκρίνονται επίσημα, να τεκμηριώνονται και να ελέγχονται. Πρέπει να τηρούνται αρχεία για όλες τις αλλαγές, συμπεριλαμβανομένων των τροποποιήσεων και των βελτιώσεων που γίνονται στο λογισμικό, στο μηχανικό μέρος και σε οποιοδήποτε άλλο κρίσιμο στοιχείο του συστήματος. Αυτά τα αρχεία πρέπει να αποδεικνύουν ότι το σύστημα συντηρείται σε κατάσταση επικυρωμένης αξιοπιστίας (validated state).

5.48 Εάν βλάβες ή αποτυχίες του συστήματος θα είχαν ως αποτέλεσμα τη μόνιμη απώλεια δεδομένων, πρέπει να διατίθεται σύστημα αντιγράφων ασφαλείας (back-up). Για όλα τα μηχανογραφημένα συστήματα πρέπει

να καθιερώνεται τρόπος διασφάλισης της προστασίας των δεδομένων.

5.49 Τα δεδομένα είναι δυνατόν να καταγράφονται και με ένα δεύτερο τρόπο, επιπρόσθετα στο μηχανογραφημένο σύστημα.

6 Τεκμηρίωση και Αρχεία

6.1 Σύστημα Τεκμηρίωσης και Προδιαγραφές

6.10 Όλα τα έγγραφα τεκμηρίωσης που σχετίζεται με την παραγωγή ενδιαμέσων προϊόντων ή APIs πρέπει να προετοιμάζονται, να ανασκοπούνται, να εγκρίνονται και να διανέμονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Τα έγγραφα αυτά είναι δυνατόν να σε έγγραφη ή σε ηλεκτρονική μορφή.

6.11 Η έκδοση, η αναθεώρηση, η αντικατάσταση και η απόσυρση όλων των εγγράφων πρέπει να ελέγχεται με διατήρηση των ιστορικών αναθεώρησης.

6.12 Πρέπει να καθιερώνεται διαδικασία για τη διατήρηση όλης της απαιτούμενης τεκμηρίωσης, (π.χ. το ιστορικό των αναφορών ανάπτυξης, οι αναφορές αναβάθμισης [scale-up], οι αναφορές τεχνικής μεταφοράς, οι αναφορές επικύρωσης της αξιοπιστίας της διαδικασίας [process validation], τα αρχεία εκπαίδευσης, τα αρχεία παραγωγής, τα αρχεία ελέγχου και τα αρχεία διακίνησης). Ο χρόνος διατήρησης αυτών των εγγράφων πρέπει να καθορίζεται.

6.13 Όλα τα αρχεία παραγωγής, ελέγχου και διανομής πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον ένα χρόνο μετά την ημερομηνία λήξεως της παρτίδας. Για τα APIs για τα οποία υπάρχουν ημερομηνίες επανελέγχου, τα αρχεία πρέπει να διατηρούνται για τουλάχιστον 3 χρόνια αφού ολοκληρωθεί η διανομή της παρτίδας.

6.14 Όταν γίνονται εισαγωγές στα αρχεία, αυτές πρέπει να γίνονται με ανεξίτηλο τρόπο στα διαθέσιμα διαστήματα για αυτές τις εισαγωγές, αμέσως μετά την εκτέλεση κάθε δραστηριότητας και να ταυτοποιείται το άτομο που έχει κάνει την εισαγωγή. Οι διορθώσεις σ' αυτές τις εισαγωγές πρέπει να γίνονται με παράθεση της ημερομηνίας και υπογραφή και να επιτρέπουν την ανάγνωση της αρχικής εισαγωγής.

6.15 Τα πρωτότυπα ή τα αντίγραφα των αρχείων, κατά τη διάρκεια της διατήρησής τους, πρέπει να είναι άμεσα διαθέσιμα στην εγκατάσταση, όπου έλαβαν χώρα οι δραστηριότητες, που περιγράφονται στα αρχεία αυτά. Αρχεία, τα οποία εύκολα μπορούν να ανακτηθούν από άλλη τοποθεσία ηλεκτρονικά ή με άλλον τρόπο, είναι αποδεκτά.

6.16 Οι προδιαγραφές, οι οδηγίες, οι διαδικασίες και τα αρχεία είναι δυνατόν να διατηρούνται είτε ως πρωτότυπα είτε ως ακριβή αντίγραφα, όπως είναι οι φωτοτυπίες, τα μικροφίλμ, τα microfiche ή άλλες ακριβείς αναπαραγωγές των πρωτοτύπων αρχείων. ΄Οταν χρησιμοποιούνται τεχνικές σμίκρυνσης, όπως είναι τα microfilm ή τα ηλεκτρονικά αρχεία, πρέπει να υπάρχει κατάλληλος εξοπλισμός ανάκτησης και τα μέσα έτσι ώστε η παραγωγή ενός εγγράφου-αντιγράφου (hard copy) να είναι άμεσα διαθέσιμη.

6.17 Πρέπει να καθιερώνονται και να τεκμηριώνονται προδιαγραφές για πρώτες ύλες, ενδιάμεσα προϊόντα, όπου απαιτείται, για APIs, για υλικά συσκευασίας και επισήμανσης. Επιπροσθέτως, είναι δυνατόν να υπάρχουν προδιαγραφές κατάλληλες για ορισμένα άλλα υλικά όπως βοηθητικά παραγωγής, παρεμβύσματα ή άλλα υλικά που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs, τα οποία θα μπορούσαν να έχουν κρίσιμη επίδραση στην ποιότητα. Για τους ελέγχους που γίνονται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (in-process controls) πρέπει να καθιερώνονται και να τεκμηριώνονται κριτήρια αποδοχής.

6.18 Εάν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικές υπογραφές στα έγγραφα πρέπει είναι ασφαλείς και να εξασφαλίζεται η αυθεντικότητά τους.

6.2 Αρχείο Καθαρισμού και Χρήσης Εξοπλισμού

6.20 Στα αρχεία για τη χρήση, τον καθαρισμό, την εφαρμογή διαδικασιών υγιεινής και/ή αποστείρωσης και συντήρησης του κύριου εξοπλισμού πρέπει να αναγράφεται η ημερομηνία, η ώρα (εάν απαιτείται), το προϊόν και ο αριθμός παρτίδας για κάθε παρτίδα που υποβλήθηκε σε επεξεργασία στον εξοπλισμό αυτό καθώς επίσης και το πρόσωπο που διενήργησε τον καθαρισμό και τη συντήρηση.

6.21 Εάν ο εξοπλισμός είναι αποκλειστικής χρήσεως για την παραγωγή ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή ενός API, δεν είναι απαραίτητα εξατομικευμένα αρχεία χρήσεως του εξοπλισμού, εάν οι παρτίδες του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API ακολουθούν μία σειρά, και υπάρχει ιχνηλασιμότητα. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται εξοπλισμός αποκλειστικής παραγωγής (dedicated equipment) τότε τα αρχεία καθαρισμού, συντήρησης και χρήσης μπορούν να αποτελέσουν μέρος του αρχείου παρτίδας ή να διατηρηθούν χωριστά.

6.3 Αρχεία Πρώτων Υλών, Ενδιαμέσων Προϊόντων, Υλικών για την Επισήμανση API και Υλικών Συσκευασίας API

6.30 Πρέπει να τηρούνται αρχεία τα οποία να περιλαμβάνουν:

- Το όνομα του παρασκευαστή, την ταυτότητα και την ποσότητα της κάθε αποστολής της κάθε παρτίδας πρώτων υλών, ενδιαμέσων προϊόντων ή υλικών επισήμανσης και υλικών συσκευασίας για τα APIs, το όνομα του προμηθευτή, τον αριθμό ελέγχου του προμηθευτή, εάν είναι γνωστός, ή άλλον αριθμό ταυτοποίησης, τον αριθμό που χορηγείται κατά την παραλαβή και την ημερομηνία παραλαβής.
- Τα αποτελέσματα κάθε ελέγχου ή εξέτασης που πραγματοποιήθηκε και των συμπερασμάτων που εξήχθησαν από αυτά.
- Τα αρχεία που παρακολουθούν τη χρήση των υλικών (tracing).
- Την τεκμηρίωση της εξέτασης και ανασκόπησης της επισήμανσης και των υλικών συσκευασίας του API, για τη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές που έχουν καθιερωθεί, και
- Την τελική απόφαση σχετικά με τις απορριφθείσες πρώτες ύλες, τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα υλικά επισήμανσης και συσκευασίας του API.

6.31 Πρέπει να τηρούνται Master Ετικέτες (Labels) δηλαδή οι εγκεκριμένες ετικέτες αρχείου του παραγωγού, ώστε να μπορεί να γίνει σύγκριση με τις ετικέτες, που εκδίδονται εκ των υστέρων.

6.4 Οδηγίες Κύριας (Master) Παραγωγής (Κύρια Παραγωγή και Αρχεία Ελέγχου)

6.40 Για να διασφαλίζεται η ομοιομορφία μεταξύ παρτίδων πρέπει να προετοιμάζονται οδηγίες κύριας παραγωγής (Master Production Instructions) για κάθε ενδιάμεσο προϊόν και API, να τίθεται ημερομηνία και να υπογράφονται από ένα πρόσωπο και ένα πρόσωπο από την μονάδα(ες) ποιότητας να τις ελέγχει, να θέτει ημερομηνία και να τις υπογράφει ανεξάρτητα.

6.41 Οι οδηγίες κύριας παραγωγής πρέπει να περιλαμβάνουν:

- Το όνομα του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API που παρασκευάζεται και ένα κωδικό αριθμό αναφοράς, που να ταυτοποιεί το έγγραφο εφόσον απαιτείται.
- Πλήρη κατάλογο πρώτων υλών και ενδιαμέσων προϊόντων, που χαρακτηρίζονται από ονόματα ή κωδικούς, επαρκώς ειδικούς, ώστε να ταυτοποιούν οποιοδήποτε ειδικό ποιοτικό χαρακτηριστικό.
- Ακριβή δήλωση της ποσότητας ή της αναλογίας κάθε πρώτης ύλης ή ενδιαμέσου προϊόντος που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένης της μονάδας μέτρησης. Εκεί όπου η ποσότητα δεν καθορίζεται, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ο υπολογισμός για το μέγεθος κάθε παρτίδας ή ο ρυθμός της παραγωγής. Διαφορές στις ποσότητες πρέπει να συμπεριλαμβάνονται, όπου αυτές δικαιολογούνται.
- Το χώρο παραγωγής και τον κύριο εξοπλισμό παραγωγής, που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί.
- Λεπτομερείς οδηγίες για την παραγωγή συμπεριλαμβανομένων:
- των διαδοχικών εργασιών που πρόκειται να ακολουθηθούν,
- του εύρους των παραμέτρων της παραγωγικής διαδικασίας που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί.
- Οδηγίες για τη δειγματοληψία και τους ελέγχους κατά τη διάρκεια της παραγωγής (in-process controls) με τα κριτήρια αποδοχής τους, όπου απαιτείται.
- Τα χρονικά όρια για την ολοκλήρωση κάθε σταδίου της διαδικασίας παραγωγής και/ή της συνολικής διαδικασίας όπου απαιτείται, και
- Τα αναμενόμενα όρια απόδοσης στις κατάλληλες φάσεις της διαδικασίας ή του χρόνου.
- Εφόσον εφαρμόζεται, τις ειδικές σημειώσεις και προφυλάξεις που πρέπει να ακολουθηθούν ή τις διασταυρούμενες αναφορές προς αυτές, και
- Τις οδηγίες για την αποθήκευση των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs ώστε να διασφαλίζεται η καταλληλότητά τους για χρήση, συμπεριλαμβανομένων της επισήμανσης και των υλικών συσκευασίας και των ειδικών συνθηκών αποθήκευσης με τα χρονικά όρια, όπου απαιτείται.

6.5 Αρχεία Παραγωγής Παρτίδας (Παραγωγή Παρτίδας και Αρχεία Ελέγχου)

6.50 Αρχεία παραγωγής παρτίδας για κάθε ενδιάμεσο προϊόν και API πρέπει να ετοιμάζονται και πρέπει να περιλαμβάνουν πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την παραγωγή και τον έλεγχο κάθε παρτίδας. Το αρχείο παραγωγής της παρτίδας πρέπει να ελέγχεται πριν γίνει η έκδοσή του ώστε να διασφαλίζεται ότι πρόκειται για τη σωστή εκδοχή και ότι αποτελεί μία ακριβή και ευανάγνωστη αναπαραγωγή των κατάλληλων οδηγιών κύριας παραγωγής (Master Production Instructions). Εάν το αρχείο παραγωγής της παρτίδας δημιουργείται από ένα διαφορετικό μέρος του κύριου εγγράφου (Master document), αυτό το έγγραφο πρέπει να περιλαμβάνει αναφορά στις τρέχουσες οδηγίες κύριας παραγωγής που χρησιμοποιούνται.

6.51 Τα αρχεία πρέπει να είναι αριθμημένα με ένα μοναδικό αριθμό παρτίδας ή αριθμό ταυτοποίησης, να υπάρχει ημερομηνία και να υπογράφονται όταν εκδίδονται. Σε συνεχή παραγωγή ο κωδικός του προϊόντος μαζί με την ημερομηνία και την ώρα μπορούν να χρησιμεύουν ως η μοναδική ταυτοποίηση μέχρι να αποδοθεί ο τελικός αριθμός.

6.52 Η τεκμηρίωση της ολοκλήρωσης κάθε σημαντικού σταδίου στα αρχεία παραγωγής κάθε παρτίδας (παραγωγή παρτίδας και αρχεία ελέγχου) πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- Ημερομηνίες και, όπου απαιτείται, τις ώρες.
- Ταυτοποίηση του κύριου εξοπλισμού που χρησιμοποιήθηκε (π.χ. αντιδραστήρες, ξηραντήρες, κονιοποιητές κ.λπ.).
- Ειδική ταυτοποίηση κάθε παρτίδας, η οποία να περιλαμβάνει τα βάρη, τις μετρήσεις, τους αριθμούς παρτίδας των πρώτων υλών, των ενδιαμέσων προϊόντων, ή κάθε ανακατεργασθέντος υλικού που χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της παραγωγής.
- Τα πραγματικά αποτελέσματα, που καταγράφηκαν για τις κρίσιμες παραμέτρους της διαδικασίας.
- Οποιαδήποτε δειγματοληψία που πραγματοποιήθηκε.
- Υπογραφές των ατόμων που εκτέλεσαν τις εργασίες και απ' ευθείας επέβλεψαν ή έκαναν τον έλεγχο κάθε κρίσιμου σταδίου της διαδικασίας.
- Τα αποτελέσματα των ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας (In-process) και των εργαστηριακών ελέγχων.
- Την πραγματική απόδοση σε κατάλληλες φάσεις ή χρόνους.
- Την περιγραφή της συσκευασίας και της ετικέτας για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs.
- Την αντιπροσωπευτική ετικέτα του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος εφόσον διατίθεται στο εμπόριο.
- Τις παρεκκλίσεις που ενδεχομένως σημειώθηκαν, την αξιολόγησή τους, την έρευνα που έγινε (εφόσον απαιτείται) ή την αναφορά σε αυτήν την έρευνα, εάν αυτή φυλάσσεται χωριστά, και
- Τα αποτελέσματα των ελέγχων αποδέσμευσης.

6.53 Πρέπει να καθιερώνονται και να ακολουθούνται γραπτές διαδικασίες για να ερευνώνται οι κρίσιμες παρεκκλίσεις ή η αποτυχία μιας παρτίδας ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή ενός API να ανταποκριθεί στις προδιαγραφές. Η έρευνα πρέπει να εκτείνεται και σε άλλες παρτίδες, οι οποίες μπορεί να συνδέονται με τη συγκεκριμένη αποτυχία ή παρέκκλιση.

6.6 Αρχεία Εργαστηριακών Ελέγχων

6.60 Τα αρχεία των εργαστηριακών ελέγχων πρέπει να περιλαμβάνουν όλα τα στοιχεία που προκύπτουν από όλους τους ελέγχους, που πραγματοποιούνται ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση με τις καθιερωμένες προδιαγραφές και τα πρότυπα και να συμπεριλαμβάνουν τις εξετάσεις και τις αναλύσεις, ως ακολούθως:

- Μία περιγραφή των δειγμάτων, που ελήφθησαν για τον έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων του ονόματος του υλικού ή της προέλευσής του, του αριθμού παρτίδας ή άλλου κωδικού που το προσδιορίζει, της ημερομηνίας που ελήφθη το δείγμα, και όπου απαιτείται, της ποσότητας και της ημερομηνίας που το δείγμα παρελήφθη για τον έλεγχο.
- Μία δήλωση ή αναφορά σε κάθε μέθοδο ελέγχου που χρησιμοποιήθηκε.
- Μία δήλωση του βάρους ή μέτρηση του δείγματος που χρησιμοποιήθηκε για κάθε έλεγχο όπως περιγράφεται από τη μέθοδο, τα δεδομένα ή τη διασταυρούμενη αναφορά στην προετοιμασία και τον έλεγχο των προτύπων αναφοράς, των αντιδραστηρίων και των προτύπων διαλυμάτων.
- Μία πλήρη καταγραφή των πρωτογενών δεδομένων (raw data) που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια κάθε ελέγχου, μαζί με τα γραφήματα, τα διαγράμματα και τα

φάσματα από τα όργανα του εργαστηρίου, κατάλληλα ταυτοποιημένα για να δείχνουν το συγκεκριμένο υλικό και την παρτίδα που ελέγχθηκαν.

- Μία καταγραφή όλων των υπολογισμών που έγιναν σε σχέση με τον έλεγχο, συμπεριλαμβανομένων, για παράδειγμα, των μονάδων μέτρησης, των παραγόντων μετατροπής και των παραγόντων ισοδυναμίας.
- Μία δήλωση των αποτελεσμάτων των ελέγχων και του πώς αυτά συγκρίνονται με τα καθιερωμένα κριτήρια αποδοχής.
- Την υπογραφή του ατόμου που διεξήγαγε κάθε έλεγχο και την ημερομηνία(ες) που πραγματοποιήθηκαν οι έλεγχοι, και
- Την ημερομηνία και την υπογραφή ενός δευτέρου προσώπου, το οποίο να βεβαιώνει ότι τα αρχικά αρχεία έχουν ανασκοπηθεί όσον αφορά την ακρίβεια, την πληρότητα και τη συμμόρφωση με τα καθιερωμένα πρότυπα.

6.61 Πρέπει επίσης να τηρούνται πλήρη αρχεία για:

- Κάθε τροποποίηση σε μία καθιερωμένη αναλυτική μέθοδο.
- Περιοδική βαθμονόμηση των εργαστηριακών οργάνων, συσκευών, μετρητών και των συσκευών καταγραφής.
- Όλους τους ελέγχους σταθερότητας που πραγματοποιήθηκαν στα APIs και
- Τις διερευνήσεις για όλα τα εκτός προδιαγραφών (OOS).

6.7 Ανασκόπηση των Αρχείων Παρτίδας Παραγωγής

6.70 Πρέπει να καθιερώνονται και να ακολουθούνται γραπτές διαδικασίες για την ανασκόπηση και την έγκριση των αρχείων κάθε παρτίδας παραγωγής και εργαστηριακών ελέγχων συμπεριλαμβανομένων της συσκευασίας και της επισήμανσης ώστε να προσδιορίζεται η συμμόρφωση ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή ενός API με τις καθιερωμένες προδιαγραφές, πριν η παρτίδα αποδεσμευτεί ή διανεμηθεί.

6.71 Τα αρχεία παρτίδων παραγωγής και εργαστηριακών ελέγχων των κρίσιμων σταδίων της διαδικασίας πρέπει να ανασκοπούνται και να εγκρίνονται από τη μονάδα ποιότητος πριν η παρτίδα του API αποδεσμευθεί ή διανεμηθεί. Τα αρχεία της παραγωγής και του εργαστηριακού ελέγχου των μη κρίσιμων σταδίων της διαδικασίας μπορούν να ανασκοπούνται από ειδικευμένο προσωπικό της παραγωγής ή από άλλες μονάδες σύμφωνα με τις διαδικασίες, που έχουν εγκριθεί από την μονάδα ποιότητος.

6.72 Όλες οι παρεκκλίσεις, η έρευνα και οι εκτός προδιαγραφών (OOS - out of specifications) αναφορές πρέπει να ανασκοπούνται ως μέρος της ανασκόπησης των αρχείων της παρτίδας, πριν αποδεσμευθεί η παρτίδα.

6.73 Η μονάδα ποιότητας μπορεί να αναθέσει την υπευθυνότητα και τη δικαιοδοσία για την αποδέσμευση ενδιαμέσων προϊόντων στην μονάδα παραγωγής, εξαιρουμένων αυτών που αποστέλλονται εκτός του ελέγχου της εταιρείας, που κάνει την παραγωγή.

7 Διαχείριση Υλικών

7.1 Γενικοί Έλεγχοι

7.10 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν την παραλαβή, την ταυτοποίηση, την καραντίνα, την αποθήκευση, το χειρισμό, τη δειγματοληψία, τον έλεγχο και την έγκριση ή την απόρριψη των υλικών.

7.11 Οι παραγωγοί των ενδιαμέσων προϊόντων και/ή των APIs πρέπει να διαθέτουν σύστημα για την αξιολόγηση των προμηθευτών των κρισίμων υλικών.

7.12 Τα υλικά πρέπει να αγοράζονται σύμφωνα με συμφωνημένες προδιαγραφές από έναν προμηθευτή ή προμηθευτές, οι οποίοι είναι εγκεκριμένοι από τη μονάδα ποιότητας.

7.13 Εάν ο προμηθευτής ενός κρίσιμου υλικού δεν είναι ο παρασκευαστής αυτού του υλικού, το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή πρέπει να είναι γνωστά στον παραγωγό του ενδιαμέσου προϊόντος και/ή του API.

7.14 Η αλλαγή της προέλευσης της προμήθειας μιας κρίσιμης πρώτης ύλης πρέπει να ρυθμίζεται σύμφωνα με το Τμήμα 13, Έλεγχος Αλλαγής.

7.2 Παραλαβή και Αναμονή προς Έλεγχο (Καραντίνα)

7.20 Μετά την παραλαβή και πριν την αποδοχή, κάθε περιέκτης ή ομάδα περιεκτών υλικών πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τη σωστή επισήμανση (συμπεριλαμβανομένου του συσχετισμού του ονόματος που χρησιμοποιείται από τον προμηθευτή με το όνομα που χρησιμοποιείται από την εταιρεία, εάν αυτά είναι διαφορετικά), να ελέγχεται ο περιέκτης για τυχόν βλάβη, για σπασμένες σφραγίδες και ένδειξη παραβίασης ή επιμόλυνσης. Τα υλικά πρέπει να κρατούνται σε αναμονή ελέγχου - καραντίνα μέχρι να γίνει η δειγματοληψία, να ελεγχθούν ή να εξεταστούν όπως απαιτείται και να αποδεσμευτούν προς χρήση.

7.21 Πριν τα εισερχόμενα υλικά αναμιχθούν με τα υπάρχοντα αποθέματα (stock) (π.χ. διαλύτες ή απόθεμα σε silos) πρέπει να έχουν ταυτοποιηθεί ότι είναι σωστά, να έχουν ελεγχθεί, εφόσον απαιτείται, και να έχουν αποδεσμευθεί. Πρέπει να υπάρχουν διαδικασίες ώστε να προλαμβάνεται ενδεχόμενο άδειασμα των εισερχομένων υλικών κατά λάθος μέσα στο ήδη υπάρχον απόθεμα.

7.22 Εάν γίνονται παραδόσεις υλικού χύμα από βυτία, τα οποία δεν είναι αποκλειστικής χρήσης, πρέπει να υπάρχει διασφάλιση ότι δεν υπάρχει διασταυρούμενη επιμόλυνση από το βυτίο. Οι τρόποι, με τους οποίους παρέχεται η διασφάλιση αυτή, μπορούν να περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω αναφερόμενα:

- πιστοποιητικό καθαρισμού
- έλεγχο για ίχνη προσμίξεων
- επιθεώρηση (audit) του προμηθευτή

7.23 Οι μεγάλοι περιέκτες αποθήκευσης και οι κατανεμητές τους, οι γραμμές πλήρωσης και εκκένωσής τους πρέπει να ταυτοποιούνται κατάλληλα.

7.24 Κάθε περιέκτης ή ομάδα περιεκτών (παρτίδες) υλικών πρέπει να ταυτοποιείται με ένα διακριτικό κωδικό αριθμό, παρτίδα, ή αριθμό παραλαβής. Ο αριθμός αυτός πρέπει να χρησιμοποιείται στην καταγραφή της διάθεσης κάθε παρτίδας. Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα ταυτοποίησης της κατάστασης κάθε παρτίδας.

7.3 Δειγματοληψία και Έλεγχος των Εισερχομένων Υλικών Παραγωγής

7.30 Πρέπει να διεξάγεται τουλάχιστον ένας έλεγχος για να επαληθευτεί η ταυτότητα κάθε παρτίδας υλικού, εξαιρουμένων των υλικών που περιγράφονται παρακάτω στο 7.32. Αντί να γίνουν άλλοι έλεγχοι, μπορεί να χρησιμοποιείται το Πιστοποιητικό Ανάλυσης του προμηθευτή, με την προϋπόθεση ότι ο παραγωγός διαθέτει σύστημα αξιολόγησης των προμηθευτών.

7.31 Η έγκριση του προμηθευτού πρέπει να περιλαμβάνει μία αξιολόγηση που να παρέχει επαρκή απόδειξη (π.χ. ιστορικό ποιότητος από το παρελθόν) ότι ο παραγωγός μπορεί σταθερά να παρέχει υλικά που αντα-

ποκρίνονται στις προδιαγραφές. Πρέπει να γίνονται πλήρεις αναλύσεις τουλάχιστον σε 3 παρτίδες πριν να μειωθούν οι έλεγχοι που γίνονται μέσα στην εταιρεία (in-house). Εν τούτοις ως ένα ελάχιστο πρέπει να πραγματοποιείται μία πλήρης ανάλυση σε κατάλληλα διαστήματα και να συγκρίνεται με τα Πιστοποιητικά Ανάλυσης. Η αξιοπιστία των Πιστοποιητικών Ανάλυσης πρέπει να ελέγχεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

7.32 Τα βοηθητικά μέσα επεξεργασίας, οι επικίνδυνες ή υψηλής τοξικότητας πρώτες ύλες, άλλα ειδικά υλικά ή υλικά που μεταφέρονται σε μία άλλη μονάδα εντός του ελέγχου της εταιρείας δεν χρειάζεται να ελέγχονται εάν αποκτάται το Πιστοποιητικό Ανάλυσης του παραγωγού, το οποίο δείχνει ότι αυτές οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις καθιερωμένες προδιαγραφές. Ο οπτικός έλεγχος των περιεκτών, οι ετικέτες και τα αρχεία των αριθμών παρτίδων μπορούν να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση αυτών των υλικών. Η έλλειψη του επιτόπιου ελέγχου αυτών των υλικών πρέπει να αιτιολογείται και να τεκμηριώνεται.

7.33 Τα δείγματα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικά της παρτίδας του υλικού από το οποίο λαμβάνονται. Οι μέθοδοι δειγματοληψίας πρέπει να προσδιορίζουν τον αριθμό των περιεκτών από τους οποίους θα ληφθούν δείγματα, το σημείο του περιέκτη από το οποίο θα ληφθεί το δείγμα και την ποσότητα του υλικού που πρέπει να ληφθεί από κάθε περιέκτη. Ο αριθμός των περιεκτών από τους οποίους θα ληφθεί δείγμα και το μέγεθος του δείγματος πρέπει να βασίζονται σε ένα σχέδιο δειγματοληψίας που λαμβάνει υπ' όψη την κρισιμότητα του υλικού, την αστάθεια του υλικού, το ιστορικό του προμηθευτή σχετικά με την ποιότητα καθώς επίσης και την ποσότητα που χρειάζεται για να γίνει η ανάλυση.

7.34 Η δειγματοληψία πρέπει να γίνεται σε συγκεκριμένο χώρο και με διαδικασίες που έχουν σχεδιαστεί ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση του δειγματιζόμενου υλικού και η επιμόλυνση των άλλων υλικών.

7.35 Οι περιέκτες από τους οποίους λαμβάνονται τα δείγματα πρέπει να ανοίγονται με προσοχή και εν συνεχεία να ξανακλείνονται. Πρέπει να τοποθετείται ένδειξη, ώστε να φαίνεται, ότι έχει ληφθεί δείγμα από αυτούς.

7.4 Αποθήκευση

7.40 Ο χειρισμός και η αποθήκευση των υλικών πρέπει να γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να αποφεύγεται η αποικοδόμηση, η επιμόλυνση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση.

7.41 Τα υλικά, που αποθηκεύονται σε κυλινδρικό δοχείο από ίνες, σακούλες, ή κουτιά πρέπει κατά την αποθήκευση να μη βρίσκονται σε άμεση επαφή με το δάπεδο και, όπου απαιτείται. να υπάρχει μεταξύ τους κατάλληλη απόσταση ώστε να επιτρέπεται ο καθαρισμός και η επιθεώρηση.

7.42 Τα υλικά πρέπει να φυλάσσονται σε συνθήκες και για περίοδο που δεν θα έχουν αρνητική επίδραση στην ποιότητά τους, και συνήθως πρέπει να ελέγχονται ώστε το παλαιότερο απόθεμα να χρησιμοποιείται πρώτο.

7.43 Ορισμένα υλικά σε κατάλληλους περιέκτες μπορούν να αποθηκευτούν σε εξωτερικούς χώρους, με την προϋπόθεση ότι οι ετικέτες ταυτοποίησης παραμένουν ευανάγνωστες και οι περιέκτες καθαρίζονται κατάλληλα πριν από το άνοιγμα και τη χρήση.

7.44 Τα απορριφθέντα υλικά πρέπει να ταυτοποιούνται και να ελέγχονται κάτω από ένα σύστημα καραντίνας που έχει σχεδιαστεί για να προλαμβάνει την μη εγκεκριμένη χρήση τους στην παραγωγή.

7.5 Επαναξιολόγηση

7.50 Τα υλικά πρέπει να επαναξιολογούνται όπως απαιτείται για να προσδιορίζεται η καταλληλότητά τους για χρήση (π.χ. μετά από παρατεταμένη αποθήκευση ή έκθεση σε ζέστη ή υγρασία).

8. Παραγωγή και Έλεγχοι κατά τη Διάρκεια της Διαδικασίας (In-process controls)

8.1 Εργασίες Παραγωγής

8.10 Οι πρώτες ύλες για την παραγωγή των ενδιάμεσων προϊόντων και των API πρέπει να ζυγίζονται ή να μετρώνται σε κατάλληλες συνθήκες οι οποίες δεν επηρεάζουν την καταλληλότητα τους για χρήση. Οι ζυγοί και τα όργανα μέτρησης πρέπει να είναι κατάλληλης ακρίβειας για τη χρήση για την οποία προορίζονται.

8.11 Αν το υλικό κατατμηθεί προκειμένου να χρησιμοποιηθεί αργότερα σε εργασίες της παραγωγής, ο περιέκτης που περιλαμβάνει το υλικό πρέπει να είναι κατάλληλος και πρέπει να ταυτοποιείται με τρόπο, ώστε να καθίστανται διαθέσιμες οι ακόλουθες πληροφορίες:

- Το όνομα του υλικού και /ή ο κωδικός του στοιχείου
- Ο αριθμός παραλαβής ή ελέγχου
- Το βάρος ή το μέγεθος του υλικού στο νέο περιέκτη, και
- Η ημερομηνία επαναξιολόγησης ή επανελέγχου, εφόσον απαιτείται.

8.12 Οι κρίσιμες εργασίες ζύγισης, μέτρησης ή κατάτμησης πρέπει να εκτελούνται παρουσία μάρτυρα ή να υπόκεινται σε ισοδύναμο έλεγχο. Πριν από την χρήση, το προσωπικό της παραγωγής πρέπει να επαληθεύει ότι τα υλικά είναι εκείνα που καθορίζονται στο αρχείο της παρτίδας για την παραγωγή του συγκεκριμένου ενδιαμέσου προϊόντος ή του API.

8.13 Άλλες κρίσιμες εργασίες πρέπει να εκτελούνται παρουσία μάρτυρα ή να υπόκεινται σε ισοδύναμο έλεγχο.

8.14 Οι πραγματικές αποδόσεις πρέπει να συγκρίνονται με τις αναμενόμενες αποδόσεις σε καθορισμένα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Οι αναμενόμενες αποδόσεις με το κατάλληλο εύρος διακύμανσης πρέπει να καθορίζονται με βάση την προηγούμενη εργαστηριακή, πιλοτική κλίμακα ή τα δεδομένα παραγωγής. Οι αποκλίσεις στην απόδοση που συσχετίζονται με κρίσιμα στάδια της διαδικασίας πρέπει να διερευνώνται για να καθορίζεται η επίδραση τους ή η εν δυνάμει επίδραση τους στην προκύπτουσα ποιότητα των παρτίδων που έχουν επηρεασθεί.

8.15 Οποιαδήποτε παρέκκλιση πρέπει να τεκμηριώνεται και να εξηγείται. Κάθε κρίσιμη παρέκκλιση πρέπει να διερευνάται.

8.16 Η κατάσταση επεξεργασίας των κύριων μονάδων του εξοπλισμού πρέπει να δηλώνεται είτε στις μεμονωμένες μονάδες του εξοπλισμού ή με κατάλληλη τεκμηρίωση, με συστήματα ελέγχου με υπολογιστές ή με εναλλακτικά μέσα.

8.17 Τα υλικά που πρόκειται να ανακατεργαστούν (reprocessed) ή να επεξεργαστούν εκ νέου (reworked) πρέπει να έχουν ελεγχθεί κατάλληλα προκειμένου να αποφεύγεται η μη εγκεκριμένη χρήση.

8.2 Χρονικά Όρια

8.20 Αν στις οδηγίες κύριας παραγωγής (master production instructions) (βλέπε 6.41) καθορίζονται χρονικά όρια, αυτά τα χρονικά όρια πρέπει να τηρούνται προκειμένου να εξασφαλίζεται η ποιότητα των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs. Οι παρεκκλίσεις πρέπει να τεκ-

μηριώνονται και να αξιολογούνται. Τα χρονικά όρια μπορεί να μην εφαρμόζονται όταν διεξάγεται διαδικασία που σκοπό έχει την επίτευξη μιας τιμής-στόχου (π.χ. ρύθμιση pH, υδρογόνωση, ξήρανση σε προκαθορισμένη προδιαγραφή), επειδή η ολοκλήρωση των αντιδράσεων ή των σταδίων της διαδικασίας καθορίζονται με δειγματοληψία και έλεγχο κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (in-process).

8.21 Τα ενδιάμεσα προϊόντα, που λαμβάνονται για περαιτέρω επεξεργασία, πρέπει να αποθηκεύονται σε κατάλληλες συνθήκες προκειμένου να εξασφαλίζεται η καταλληλότητα τους για χρήση.

8.3 Δειγματοληψία και Έλεγχοι κατά τη διάρκεια της Διαδικασίας (In-process)

8.30 Πρέπει να καθιερώνονται γραπτές διαδικασίες προκειμένου να παρακολουθείται η πρόοδος και να ελέγχεται η επίδοση των σταδίων της επεξεργασίας που προκαλούν διακύμανση στα χαρακτηριστικά ποιότητας των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs. Οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (In-process) και τα κριτήρια αποδοχής τους πρέπει να καθορίζονται με βάση τις πληροφορίες, που αποκτήθηκαν κατά τη φάση ανάπτυξης ή από ιστορικά δεδομένα.

8.31 Τα κριτήρια αποδοχής και ο τύπος και η έκταση του ελέγχου μπορεί να εξαρτώνται από τη φύση του ενδιάμεσου προϊόντος ή του API που παρασκευάζεται, την αντίδραση ή το στάδιο επεξεργασίας που διενεργείται και το βαθμό στον οποίο η επεξεργασία προκαλεί αστάθεια στην ποιότητα του προϊόντος. Λιγότερο αυστηροί έλεγχοι μπορεί να είναι κατάλληλοι σε πρώιμα στάδια επεξεργασίας, ενώ αυστηρότεροι έλεγχοι ενδέχεται να είναι κατάλληλοι για τα στάδια προς το τέλος της διαδικασίας (π.χ. στάδια απομόνωσης και καθαρισμού).

8.32 Οι κρίσιμοι έλεγχοι (in-process) κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (και η παρακολούθηση της κρίσιμης διαδικασίας), συμπεριλαμβανομένων των σημείων και των μεθόδων ελέγχου πρέπει να αναφέρονται γραπτώς και να εγκρίνονται από τις μονάδες ποιότητας.

8.33 Οι έλεγχοι κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (in-process) μπορούν να διενεργούνται από ειδικευμένο προσωπικό του τμήματος παραγωγής και η διαδικασία να προσαρμόζεται χωρίς προηγούμενη έγκριση από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας, αν οι ρυθμίσεις γίνονται μέσα σε προκαθορισμένα όρια, που έχουν εγκριθεί από τη(τις) μονάδα(ες) ποιότητας. Όλοι οι έλεγχοι και τα αποτελέσματα πρέπει να τεκμηριώνονται πλήρως, ως τμήμα του αρχείου της παρτίδας.

8.34 Οι γραπτές διαδικασίες πρέπει να περιγράφουν τις μεθόδους δειγματοληψίας κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (in-process), των υλικών, των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs. Τα προγράμματα και οι διαδικασίες δειγματοληψίας πρέπει να βασίζονται σε πρακτικές δειγματοληψίας επιστημονικά ορθές.

8.35 Η δειγματοληψία κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (in-process sampling) πρέπει να διεξάγεται με διαδικασίες σχεδιασμένες ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση του δειγματισθέντος υλικού και των άλλων ενδιάμεσων προϊόντων ή APIs. Πρέπει να καθιερώνονται διαδικασίες, προκειμένου να διασφαλίζεται η ακεραιότητα των δειγμάτων μετά τη λήψη τους.

8.36 Διερευνήσεις για τα εκτός προδιαγραφών (OOS - out-of-specification) δεν είναι αναγκαίες συνήθως σε ελέγχους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (in-process), οι οποίοι διεξάγονται με σκοπό την παρακολούθηση και/ή τη ρύθμιση της διαδικασίας.

8.4 Ανάμιξη Παρτίδων Ενδιαμέσων Προϊόντων ή APIs

8.40 Για τους σκοπούς αυτού του εγγράφου, η ανάμιξη ορίζεται ως η διαδικασία του συνδυασμού υλικών με τις ίδιες προδιαγραφές προκειμένου να παραχθεί ένα ομογενές ενδιάμεσο προϊόν ή API. Η συνένωση τμημάτων κατά τη διαδικασία (in-process) από μεμονωμένες παρτίδες (π.χ. συγκέντρωση πολλών φορτίων φυγοκέντρισης από μεμονωμένη παρτίδα κρυστάλλωσης) ή ο συνδυασμός τμημάτων από πολλές παρτίδες για περαιτέρω επεξεργασία, θεωρείται ότι αποτελεί τμήμα της διαδικασίας παραγωγής και δεν θεωρείται ότι είναι ανάμιξη.

8.41 Οι εκτός προδιαγραφών παρτίδες (OOS) δεν πρέπει να αναμιγνύονται με άλλες παρτίδες προκειμένου να επιτευχθούν οι προδιαγραφές. Κάθε παρτίδα που εισάγεται στην ανάμιξη πρέπει να έχει παρασκευασθεί με τη χρήση μιας καθιερωμένης διαδικασίας και πρέπει να έχει ελεγχθεί ανεξάρτητα και να έχει διαπιστωθεί ότι πληροί τις κατάλληλες προδιαγραφές πριν την ανάμιξη.

8.42 Οι αποδεκτές λειτουργίες ανάμιξης περιλαμβάνουν τις ακόλουθες, χωρίς όμως να περιορίζονται σ' αυτές:

- την ανάμιξη μικρών παρτίδων προκειμένου να αυξηθεί το μέγεθος της παρτίδας
- την ανάμιξη των υπολειμμάτων παραγωγής (tailings) (δηλ. σχετικά μικρών ποσοτήτων απομονωμένου υλικού) από παρτίδες του ίδιου ενδιάμεσου προϊόντος ή API προκειμένου να σχηματισθεί μια μόνο παρτίδα.

8.43 Οι διαδικασίες ανάμιξης πρέπει να ελέγχονται και να τεκμηριώνονται επαρκώς και η παρτίδα που προκύπτει από την ανάμιξη πρέπει να ελέγχεται ως προς τη συμμόρφωση προς τις καθορισμένες προδιαγραφές, εφόσον απαιτείται.

8.44 Το αρχείο της παρτίδας σχετικά με τη διαδικασία ανάμιξης πρέπει να επιτρέπει την ιχνηλασιμότητα στις μεμονωμένες παρτίδες, οι οποίες συνιστούν το μίγμα.

8.45 Όπου οι φυσικές ιδιότητες του API είναι κρίσιμες (π.χ. APIs που προορίζονται για χρήση σε στερεές από του στόματος μορφές ή εναιωρήματα), οι εργασίες ανάμιξης πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους προκειμένου να αποδεικνύεται η ομοιογένεια της συνδυασμένης παρτίδας. Η επικύρωση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο των κρίσιμων ιδιοτήτων (π.χ. την κατανομή του μεγέθους σωματίων, την πυκνότητα του χύμα προϊόντος και την πυκνότητα μετά από συμπίεση [tap density]), που μπορεί να επηρεάζονται από τη διαδικασία ανάμιξης.

8.46 Αν η ανάμιξη μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς τη σταθερότητα, πρέπει να διεξάγεται έλεγχος σταθερότητας των τελικών παρτίδων ανάμιξης.

8.47 Η ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου της παρτίδας ανάμιξης πρέπει να βασίζεται στην ημερομηνία παραγωγής των παλαιοτέρων τελικών τμημάτων (tailings) ή της παρτίδας στο μίγμα.

8.5 Έλεγχος Επιμόλυνσης

8.50 Τα υπολειμματικά υλικά μπορεί να μεταφερθούν σε διαδοχικές παρτίδες του ίδιου ενδιάμεσου προϊόντος ή του API εάν υπάρχει επαρκής έλεγχος. Παραδείγματα περιλαμβάνουν τα υπολείμματα που προσκολλώνται στο τοίχωμα ενός micronizer, το στρώμα του υπολείμματος των υγρών κρυστάλλων που παραμένει στο δοχείο της φυγοκέντρου μετά την απομάκρυνση του περιεχομένου και την ατελή έκχυση των υγρών ή των κρυστάλλων από το δοχείο επεξεργασίας κατά την μεταφορά του

υλικού στο επόμενο στάδιο κατά τη διαδικασία. Τέτοια μεταφορά δεν πρέπει να καταλήξει στη μεταφορά των προϊόντων διάσπασης ή της μικροβιακής επιμόλυνσης, που μπορούν να μεταβάλλουν δυσμενώς το καθιερωμένο προφίλ προσμίξεων του API.

8.51 Οι εργασίες παραγωγής πρέπει να διεξάγονται κατά τρόπο που θα αποτρέπει την επιμόλυνση των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs από άλλα υλικά.

8.52 Πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις για την αποφυγή επιμόλυνσης κατά το χειρισμό των APIs μετά τον καθαρισμό.

9. Συσκευασία και Επισήμανση για Ταυτοποίηση των APIs και των Ενδιαμέσων Προϊόντων

9.1 Γενικά

9.10 Πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες οι οποίες να περιγράφουν την παραλαβή, την ταυτοποίηση, την καραντίνα, τη δειγματοληψία, την εξέταση και/ή τον έλεγχο και την αποδέσμευση και το χειρισμό των υλικών συσκευασίας και επισήμανσης.

9.11 Τα υλικά συσκευασίας και επισήμανσης πρέπει να συμμορφώνονται προς καθιερωμένες προδιαγραφές. Εκείνα που δεν συμφωνούν με τις προδιαγραφές αυτές πρέπει να απορρίπτονται ώστε να αποφεύγεται η χρήση τους σε εργασίες για τις οποίες είναι ακατάλληλα.

9.12 Πρέπει να τηρούνται αρχεία για κάθε αποστολή ετικετών και υλικών συσκευασίας, που να επιδεικνύουν την παραλαβή, την εξέταση ή τον έλεγχο και κατά πόσον είναι αποδεκτά ή έχουν απορριφθεί.

9.2 Υλικά Συσκευασίας

9.20 Οι περιέκτες πρέπει να παρέχουν επαρκή προστασία εναντίον της φθοράς ή της επιμόλυνσης του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API που μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη μεταφορά και τη συνιστώμενη αποθήκευση.

9.21 Οι περιέκτες πρέπει να είναι καθαροί και, όταν καθορίζεται από τη φύση του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API, να έχουν απολυμανθεί ώστε να εξασφαλίζεται ότι είναι κατάλληλοι για τη χρήση που προορίζονται. Οι περιέκτες δεν πρέπει να αντιδρούν με το ενδιάμεσο προϊόν ή το API, να μεταφέρουν ή να απορροφούν ουσίες έτσι ώστε να προκαλούν μεταβολή της ποιότητας του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API πέραν των καθορισμένων ορίων.

9.22 Αν οι περιέκτες επαναχρησιμοποιούνται, πρέπει να καθαρίζονται σύμφωνα με τεκμηριωμένες διαδικασίες και όλες οι προηγούμενες ετικέτες πρέπει να αφαιρούνται ή να καταστρέφονται.

9.3 Έκδοση Επισήμανσης και Έλεγχος

9.30 Η πρόσβαση στους χώρους αποθήκευσης των ετικετών πρέπει να επιτρέπεται μόνο στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

9.31 Πρέπει να χρησιμοποιούνται διαδικασίες για να ελέγχεται η συμφωνία των ποσοτήτων των ετικετών που εκδόθηκαν, χρησιμοποιήθηκαν και επεστράφησαν (reconciliation) και για να αξιολογούνται οι ασυμφωνίες που εντοπίζονται μεταξύ του αριθμού των επισημασμένων περιεκτών και του αριθμού των ετικετών που εκδόθηκαν. Τέτοιες ασυμφωνίες πρέπει να διερευνώνται και η διερεύνηση πρέπει να εγκρίνεται από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας.

9.32 Όλες οι πλεονάζουσες ετικέτες που φέρουν αριθμό παρτίδας ή άλλη εκτύπωση που συνδέεται με παρτίδα, πρέπει να καταστρέφονται. Οι επιστρεφόμενες ετικέτες πρέπει να διατηρούνται και να αποθηκεύονται με τρόπο, που εμποδίζει την ανάμιξη τους και παρέχει σωστή ταυτοποίηση.

9.33 Οι πεπαλαιωμένες και ξεπερασμένες ετικέτες πρέπει να καταστρέφονται.

9.34 Οι συσκευές εκτύπωσης που χρησιμοποιούνται για την εκτύπωση ετικετών για τις εργασίες της συσκευασίας πρέπει να ελέγχονται ώστε να εξασφαλίζεται ότι όλες οι εκτυπώσεις συμφωνούν με το έντυπο που καθορίζεται στο αρχείο παραγωγής της παρτίδας.

9.35 Οι τυπωμένες ετικέτες που εκδίδονται για μια παρτίδα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά ως προς την σωστή ταυτότητα και τη συμμόρφωση με τις προδιαγραφές στο αρχείο της κύριας παραγωγής (master production record). Τα αποτελέσματα της εξέτασης αυτής πρέπει να τεκμηριώνονται.

9.36 Στο αρχείο παραγωγής της παρτίδας πρέπει να περιλαμβάνεται μια τυπωμένη ετικέτα αντιπροσωπευτική εκείνων που χρησιμοποιήθηκαν.

9.4 Εργασίες για τη Συσκευασία και την Επισήμανση

9.40 Πρέπει να υπάρχουν τεκμηριωμένες διαδικασίες, σχεδιασμένες ώστε να εξασφαλίζεται ότι χρησιμοποιούνται τα σωστά υλικά συσκευασίας και οι σωστές ετικέτες.

9.41 Οι εργασίες επισήμανσης πρέπει να σχεδιάζονται έτσι ώστε να εμποδίζονται οι αναμίξεις. Πρέπει να υπάρχει φυσικός ή χωροταξικός διαχωρισμός από εργασίες, που περιλαμβάνουν άλλα ενδιάμεσα προϊόντα ή APIs.

9.42 Οι ετικέτες που χρησιμοποιούνται σε περιέκτες των ενδιαμέσων προϊόντων ή των APIs πρέπει να αναφέρουν το όνομα ή τον κωδικό αριθμό ταυτοποίησης, τον αριθμό παρτίδας του προϊόντος και τις συνθήκες αποθήκευσης, όταν τέτοιες πληροφορίες είναι κρίσιμες για να εξασφαλίζεται η ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API.

9.43 Εάν το ενδιάμεσο προϊόν ή το API προορίζεται να μεταφερθεί εκτός του ελέγχου του συστήματος διαχείρισης υλικών του παραγωγού, τότε το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού, η ποσότητα του περιεχομένου και οι ειδικές συνθήκες μεταφοράς και οποιεσδήποτε νομικές υποχρεώσεις πρέπει επίσης να περιλαμβάνονται στην επισήμανση. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs με ημερομηνία λήξης, η ημερομηνία λήξης πρέπει να αναφέρεται στην επισήμανση και/ή στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs με ημερομηνία επανελέγχου, η ημερομηνία επανελέγχου πρέπει να αναγράφεται στην επισήμανση και/ή στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης.

9.44 Οι εγκαταστάσεις συσκευασίας και επισήμανσης πρέπει να επιθεωρούνται αμέσως πριν από την χρήση, ώστε να εξασφαλίζεται ότι έχουν απομακρυνθεί όλα τα υλικά, που δεν απαιτούνται για την επόμενη εργασία συσκευασίας. Η εξέταση αυτή πρέπει να τεκμηριώνεται στα αρχεία παραγωγής της παρτίδας, στο ημερολόγιο της εγκατάστασης (facility log) ή σε άλλο σύστημα τεκμηρίωσης.

9.45 Τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs που έχουν συσκευασθεί και επισημανθεί πρέπει να εξετάζονται προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι οι περιέκτες και οι συσκευασίες στην παρτίδα έχουν την σωστή επισήμανση. Η εξέταση αυτή πρέπει να αποτελεί τμήμα της εργασίας συσκευασίας. Τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων πρέπει να καταγράφονται στα αρχεία παραγωγής ή ελέγχου της παρτίδας.

9.46 Οι περιέκτες ενδιαμέσων προϊόντων ή API που μεταφέρονται εκτός του ελέγχου του παραγωγού πρέπει να είναι σφραγισμένοι με τρόπο που, αν η σφραγίδα παραβιασθεί ή λείπει, ο παραλήπτης να αντιληφθεί ότι τα περιεχόμενα ενδέχεται να έχουν μεταβληθεί.

10 Αποθήκευση και Διανομή

10.1 Διαδικασίες Αποθήκευσης

10.10 Πρέπει να διατίθενται εγκαταστάσεις για την αποθήκευση όλων των υλικών σε κατάλληλες συνθήκες (π.χ. ελεγχόμενη θερμοκρασία και υγρασία όταν χρειάζεται). Πρέπει να τηρούνται αρχεία για τις συνθήκες αυτές, αν είναι κρίσιμες για τη διατήρηση των χαρακτηριστικών του υλικού.

10.11 Πρέπει να καθορίζονται ξεχωριστοί χώροι αποθήκευσης για την προσωρινή αποθήκευση των υλικών που είναι σε καραντίνα, που έχουν απορριφθεί, έχουν επιστραφεί ή έχουν ανακληθεί εκτός εάν υπάρχει εναλλακτικό σύστημα για να αποτρέπει την ακούσια ή τη μη εξουσιοδοτημένη χρήση τους μέχρι να ληφθεί η απόφαση για τη μελλοντική χρήση τους.

10.2 Διαδικασίες Διανομής

10.20 Τα APIs και τα ενδιάμεσα προϊόντα πρέπει να αποδεσμεύονται για διανομή σε τρίτους μόνο αφού έχουν αποδεσμευτεί από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας. Τα APIs και τα ενδιάμεσα προϊόντα μπορούν να μεταφέρονται σε καθεστώς καραντίνας σε άλλη μονάδα υπό τον έλεγχο της εταιρείας, όταν υπάρχει εξουσιοδότηση από τις μονάδες ποιότητας και αν υφίστανται κατάλληλοι έλεγχοι και τεκμηρίωση.

10.21 Τα APIs και τα ενδιάμεσα προϊόντα πρέπει να μεταφέρονται με τρόπο που δεν επηρεάζει δυσμενώς την ποιότητα τους.

10.22 Ειδικές συνθήκες μεταφοράς ή αποθήκευσης για ένα API ή ένα ενδιάμεσο προϊόν πρέπει να αναγράφονται στην επισήμανση.

10.23 Ο παραγωγός πρέπει να εξασφαλίζει ότι ο δέκτης συμβολαίου (contractor) για τη μεταφορά του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος γνωρίζει και ακολουθεί τις κατάλληλες συνθήκες μεταφοράς και αποθήκευσης.

10.24 Πρέπει να εφαρμόζεται σύστημα, με το οποίο η διανομή κάθε παρτίδας του ενδιαμέσου και /ή του API να μπορεί να προσδιορίζεται αμέσως, ώστε να επιτρέπεται η ανάκλησή της.

11 Εργαστηριακοί Έλεγχοι

11.1 Γενικοί Έλεγχοι

11.10 Η(οι) ανεξάρτητη(ες) μονάδα(ες) ποιότητας πρέπει να έχει(ουν) στη διάθεσή της(τους) επαρκείς εργαστηριακές εγκαταστάσεις.

11.11 Πρέπει να υπάρχουν τεκμηριωμένες διαδικασίες, οι οποίες να περιγράφουν τη δειγματοληψία, τον έλεγχο, την έγκριση ή την απόρριψη των υλικών και την καταγραφή και αποθήκευση των εργαστηριακών δεδομένων. Τα εργαστηριακά αρχεία πρέπει να διατηρούνται σύμφωνα με το Τμήμα 6.6.

11.12 Όλες οι προδιαγραφές, τα σχέδια δειγματοληψίας και οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να είναι επιστημονικά ορθές και κατάλληλες προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι οι πρώτες ύλες, τα ενδιάμεσα προϊόντα, τα APIs και οι ετικέτες και τα υλικά συσκευασίας συμμορφώνονται προς τα καθιερωμένα πρότυπα ποιότητας και/ ή καθαρότητας. Οι προδιαγραφές και οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να συμφωνούν με εκείνες που περιλαμβάνονται στην καταχώρηση/φάκελο. Είναι δυνατόν να υπάρχουν προδιαγραφές επιπλέον εκείνων που αναφέρονται στην καταχώρηση/φάκελο. Οι προδιαγραφές, τα σχέδια δειγματοληψίας και οι διαδικασίες ελέγχου συμπεριλαμβανομένων των τροποποιήσεών τους, πρέπει να συντάσσονται από την κατάλληλη οργανωτική μονάδα και να ανασκοπούνται και να εγκρίνονται από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας.

11.13 Πρέπει να καθιερώνονται κατάλληλες προδιαγραφές για τα APIs σε συμφωνία προς τα εγκεκριμένα πρότυπα και συνεκτικές προς τη διαδικασία παραγωγής. Οι προδιαγραφές πρέπει να περιλαμβάνουν έλεγχο προσμίξεων (π.χ. οργανικές προσμίξεις, ανόργανες προσμίξεις και κατάλοιπα διαλυτών). Αν για το API υπάρχει προδιαγραφή για μικροβιολογική καθαρότητα, πρέπει να θεσπίζονται και να ικανοποιούνται κατάλληλα όρια δράσης για ολικό μικροβιακό φορτίο και ανεπιθύμητους οργανισμούς (objectionable organisms). Αν για το API υπάρχει προδιαγραφή για ενδοτοξίνες, πρέπει να θεσπίζονται και να ικανοποιούνται κατάλληλα όρια δράσης.

11.14 Οι εργαστηριακοί έλεγχοι πρέπει να εφαρμόζονται και να τεκμηριώνονται κατά το χρόνο της εκτέλεσης. Οποιεσδήποτε παρεκκλίσεις από τις διαδικασίες που περιγράφηκαν ανωτέρω, πρέπει να τεκμηριώνονται και να εξηγούνται.

11.15 Οποιοδήποτε αποτέλεσμα εκτός προδιαγραφής (OOS) προκύψει, πρέπει να διερευνάται και να τεκμηριώνεται σύμφωνα με μια διαδικασία. Η διαδικασία αυτή πρέπει να απαιτεί ανάλυση των δεδομένων, αξιολόγηση κατά πόσον υφίσταται σημαντικό πρόβλημα, ανάθεση των καθηκόντων για διορθωτικές ενέργειες και συμπεράσματα. Οποιαδήποτε επανάληψη της δειγματοληψίας και/ ή επανέλεγχος μετά από αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών (OOS), πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με μια τεκμηριωμένη διαδικασία.

11.16 Τα αντιδραστήρια και τα πρότυπα διαλύματα πρέπει να προετοιμάζονται και να επισημαίνονται σύμφωνα με γραπτές διαδικασίες. Οι ημερομηνίες για «Χρήση μέχρι..» πρέπει να εφαρμόζονται όπως απαιτείται, για τα αναλυτικά αντιδραστήρια ή τα πρότυπα διαλύματα.

11.17 Κύρια πρότυπα αναφοράς πρέπει να λαμβάνονται, όπως απαιτείται, για την παραγωγή των APIs. Η προέλευση κάθε κύριου πρότυπου αναφοράς πρέπει να τεκμηριώνεται. Πρέπει να διατηρούνται αρχεία για την αποθήκευση και τη χρήση κάθε κύριου προτύπου αναφοράς σύμφωνα με τις υποδείξεις του προμηθευτή. Τα κύρια πρότυπα αναφοράς που ελήφθησαν από επισήμως αναγνωρισμένη πηγή χρησιμοποιούνται κανονικά χωρίς έλεγχο, αν αποθηκεύονται σε συνθήκες σύμφωνες με τις υποδείξεις του προμηθευτή.

11.18 Όταν δεν είναι διαθέσιμο ένα κύριο πρότυπο αναφοράς από επισήμως αναγνωρισμένη πηγή, πρέπει να χρησιμοποιείται «κύριο πρότυπο του εργαστηρίου» (in-house primary standard). Πρέπει να διεξάγεται κατάλληλος έλεγχος για να τεκμηριώνεται πλήρως η ταυτότητα και η καθαρότητα του κύριου πρότυπου αναφοράς. Η κατάλληλη τεκμηρίωση αυτού του ελέγχου πρέπει να διατηρείται.

11.19 Τα δευτερεύοντα πρότυπα αναφοράς πρέπει να προετοιμάζονται κατάλληλα, να ταυτοποιούνται, να ελέγχονται, να εγκρίνονται και να αποθηκεύονται. Η καταλληλότητα κάθε παρτίδας δευτερεύοντος προτύπου αναφοράς πρέπει να καθορίζεται πριν από την πρώτη χρήση, μέσω σύγκρισής του έναντι ενός κύριου πρότυπου αναφοράς. Κάθε παρτίδα δευτερεύοντος πρότυπου αναφοράς πρέπει περιοδικά να υποβάλλεται σε επανέλεγχο ποιότητας σύμφωνα με γραπτό πρωτόκολλο.

11.2 Έλεγχος των Ενδιαμέσων Προϊόντων και των APIs

11.20 Για κάθε παρτίδα ενδιαμέσου προϊόντος και API,

πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι εργαστηριακοί έλεγχοι προκειμένου να καθορίζεται η συμμόρφωση προς τις προδιαγραφές.

11.21 Για κάθε API πρέπει κανονικά να καθιερώνεται ένα προφίλ προσμίξεων, το οποίο θα περιγράφει τις ταυτοποιημένες και μη ταυτοποιημένες προσμίξεις, που υπάρχουν σε μια τυπική παρτίδα που παράγεται με συγκεκριμένη ελεγχόμενη διαδικασία παραγωγής. Το προφίλ των προσμίξεων πρέπει να περιλαμβάνει την ταυτότητα ή κάποιο ποιοτικό αναλυτικό προσδιορισμό (π.χ. χρόνο κατακράτησης), τη διακύμανση για κάθε πρόσμιξη που παρατηρήθηκε και την κατάταξη κάθε ταυτοποιημένης πρόσμιξης (π.χ. ανόργανη, οργανική, διαλύτης). Το προφίλ των προσμίξεων κανονικά εξαρτάται από την παραγωγική διαδικασία και την προέλευση του API. Για τα APIs με προέλευση από φυτά ή ζωικούς ιστούς, δεν είναι κατά κανόνα απαραίτητο το προφίλ προσμίξεων. Τα ζητήματα βιοτεχνολογίας καλύπτονται στην Κατευθυντήρια Γραμμή Q6B του ICH.

11.22 Το προφίλ προσμίξεων πρέπει να συγκρίνεται σε κατάλληλα διαστήματα με το προφίλ προσμίξεων κατά την υποβολή του κανονιστικού φακέλου ή να συγκρίνεται με ιστορικά δεδομένα, προκειμένου να ανιχνεύονται οι μεταβολές στο API, οι οποίες προέρχονται από τροποποιήσεις στις πρώτες ύλες, στις παραμέτρους του εξοπλισμού εργασίας ή στην παραγωγική διαδικασία.

11.23 Σε κάθε παρτίδα ενδιαμέσου προϊόντος και API πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι μικροβιολογικοί έλεγχοι, όταν καθορίζεται η μικροβιακή ποιότητα.

11.3 Επικύρωση της αξιοπιστίας των Αναλυτικών Διαδικασιών - βλέπε Τμήμα 12.

11.4 Πιστοποιητικά Ανάλυσης

11.40 Για κάθε παρτίδα ενδιαμέσου προϊόντος ή API πρέπει να εκδίδονται αυθεντικά Πιστοποιητικά Ανάλυσης, εφόσον ζητηθούν.

11.41 Στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το όνομα του ενδιάμεσου προϊόντος ή του API μαζί με, όπου απαιτείται, την κατηγορία του, τον αριθμό παρτίδας και την ημερομηνία αποδέσμευσής του. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs με ημερομηνία λήξης, η ημερομηνία λήξης πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα και στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης. Για τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs με ημερομηνία επανελέγχου, η ημερομηνία επανελέγχου πρέπει να αναγράφεται στην ετικέτα και /ή στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης.

11.42 Το Πιστοποιητικό πρέπει να έχει κατάλογο με κάθε έλεγχο που διεξήχθη σύμφωνα με τις απαιτήσεις της Φαρμακοποιίας ή του πελάτη, και να συμπεριλαμβάνει τα όρια αποδοχής και τα αριθμητικά αποτελέσματα, που προέκυψαν (εφόσον τα αποτελέσματα ελέγχου είναι αριθμητικά).

11.43 Τα Πιστοποιητικά πρέπει να φέρουν ημερομηνία και υπογραφή από το εξουσιοδοτημένο προσωπικό της(των) μονάδας(ων) ποιότητας και πρέπει να εμφανίζουν το όνομα, τη διεύθυνση και τον αριθμό τηλεφώνου του αρχικού παραγωγού. Όταν η ανάλυση έχει διεξαχθεί από έναν ανασυσκευαστή ή ανα-επεξεργαστή του προϊόντος, πρέπει να αναγράφεται στο Πιστοποιητικό Ανάλυσης το όνομα, η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του ανασυσκευαστή ή ανα-επεξεργαστή και να υπάρχει παραπομπή στο όνομα του αρχικού παραγωγού.

11.44 Αν εκδοθούν νέα Πιστοποιητικά από ή εκ μέρους ανασυσκευαστών ή ανα-επεξεργαστών, αντιπροσώπων ή μεσαζόντων, σ' αυτά τα Πιστοποιητικά πρέπει να αναγράφεται το όνομα, η διεύθυνση και ο αριθμός τηλεφώνου του εργαστηρίου που διεξήγαγε την ανάλυση. Επίσης πρέπει να υπάρχει παραπομπή στο όνομα και τη διεύθυνση του αρχικού παραγωγού και στο αρχικό Πιστοποιητικό παρτίδας, ένα αντίγραφο του οποίου πρέπει να επισυνάπτεται.

11.5 Παρακολούθηση της Σταθερότητας των APIs

11.50 Ένα τεκμηριωμένο, εξελισσόμενο ελεγκτικό πρόγραμμα πρέπει να σχεδιάζεται για να παρακολουθούνται τα χαρακτηριστικά σταθερότητας των APIs και τα αποτελέσματα πρέπει να χρησιμοποιούνται για να επιβεβαιώνονται οι κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης και οι ημερομηνίες επανελέγχου ή λήξης.

11.51 Οι διαδικασίες ελέγχου που χρησιμοποιούνται στον έλεγχο της σταθερότητας πρέπει να επικυρώνονται και να είναι ενδεικτικές της σταθερότητας.

11.52 Τα δείγματα για τη σταθερότητα πρέπει να αποθηκεύονται σε περιέκτες που ομοιάζουν με τον περιέκτη που διατίθεται στην αγορά. Για παράδειγμα, αν το API κυκλοφορεί στην αγορά σε σάκους μέσα σε κυλινδρικά δοχεία ινών (fiber drums), τα δείγματα σταθερότητας μπορούν να συσκευάζονται σε σάκους από το ίδιο υλικό και σε κυλινδρικά δοχεία μικρότερης κλίμακας παρόμοιας ή ίδιας σύνθεσης υλικού με τα κυλινδρικά δοχεία που κυκλοφορούν στην αγορά.

11.53 Κανονικά οι πρώτες τρεις παρτίδες παραγωγής εμπορίου πρέπει να εισάγονται σε πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ημερομηνία επανελέγχου ή λήξης. Ωστόσο, όταν τα δεδομένα από προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι το API αναμένεται να παραμείνει σταθερό για δύο τουλάχιστον χρόνια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν λιγότερες από τρεις παρτίδες.

11.54 Κατά συνέπεια, μια τουλάχιστον παρτίδα του API που παράγεται ανά έτος (εκτός αν δεν παραχθεί καμία εκείνο το έτος), πρέπει να προστίθεται στο πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας και να ελέγχεται τουλάχιστον ετησίως προκειμένου να επιβεβαιώνεται η σταθερότητα.

11.55 Για τα APIs με σύντομη διάρκεια ζωής, ο έλεγχος πρέπει να γίνεται πιο συχνά. Για παράδειγμα, για τις βιοτεχνολογικές / βιολογικές και άλλα APIs με χρόνο ζωής ενός έτους ή λιγότερο, τα δείγματα για τη σταθερότητα πρέπει να λαμβάνονται και να ελέγχονται ανά μήνα επί τους τρεις πρώτους μήνες και σε διαστήματα τριών μηνών μετά από αυτό. Όταν υπάρχουν δεδομένα, τα οποία επιβεβαιώνουν ότι η σταθερότητα της δραστικής ουσίας διατηρείται, μπορεί να εξετασθεί η παράλειψη συγκεκριμένων χρονικών διαστημάτων ελέγχου (π.χ. έλεγχος σε 9 μήνες).

11.56 Όταν απαιτείται, οι συνθήκες αποθήκευσης για τη σταθερότητα πρέπει να συμφωνούν με τις κατευθυντήριες γραμμές του ICH για τη σταθερότητα.

11.6 Καθορισμός Ημερομηνιών Λήξης και Επανελέγχου

11.60 Όταν ένα ενδιάμεσο προϊόν προορίζεται να μεταφερθεί εκτός του συστήματος διαχείρισης υλικών του παραγωγού και καθορίζεται μια ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου, πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες που να υποστηρίζουν τη σταθερότητα (π.χ. δημοσιευμένα δεδομένα, αποτελέσματα ελέγχου).

11.61 Η ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου ενός API πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των δεδομένων που προκύπτουν από μελέτες σταθερότητας. Συνηθισμένη πρακτική είναι να χρησιμοποιείται ημερομηνία επανελέγχου και όχι λήξης.

11.62 Προκαταρκτικές ημερομηνίες λήξης ή επανελέγχου ενός API μπορούν να βασίζονται σε παρτίδες πιλοτικής κλίμακας αν

(1) οι πιλοτικές παρτίδες χρησιμοποιούν μια μέθοδο παραγωγής και διαδικασία η οποία προσομοιάζει με την τελική διαδικασία που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε εμπορική παραγωγική κλίμακα, και

(2) η ποιότητα του API αντιπροσωπεύει το υλικό, που πρόκειται να παραχθεί σε εμπορική κλίμακα.

11.63 Πρέπει να λαμβάνεται αντιπροσωπευτικό δείγμα με σκοπό τη διεξαγωγή του επανελέγχου.

11.7 Δείγματα σε Απόθεμα / Διατήρησης

11.70 Η συσκευασία και η φύλαξη δειγμάτων σε απόθεμα γίνεται με σκοπό την ενδεχόμενη μελλοντική αξιολόγηση της ποιότητας των παρτίδων του API και όχι για σκοπούς μελλοντικού ελέγχου της σταθερότητας.

11.71 Κατάλληλα ταυτοποιημένα δείγματα σε απόθεμα για κάθε παρτίδα API πρέπει να φυλάσσονται για όποιο διάστημα είναι το μεγαλύτερο, είτε επί ένα έτος μετά από την ημερομηνία λήξης της παρτίδας, που έχει καθορισθεί από τον παραγωγό είτε επί τρία χρόνια μετά από τη διανομή της παρτίδας. Για τα APIs με ημερομηνίες επανελέγχου, παρόμοια δείγματα σε απόθεμα πρέπει να φυλάσσονται επί τρία έτη, μετά από την ολοκλήρωση της διανομής της παρτίδας από τον παραγωγό.

11.72 Το δείγμα σε απόθεμα πρέπει να αποθηκεύεται στο ίδιο σύστημα συσκευασίας στο οποίο αποθηκεύεται το API ή σε ένα που είναι ισοδύναμο με ή πιο προστατευτικό από το εμπορικό σύστημα συσκευασίας. Επαρκείς ποσότητες πρέπει να φυλάσσονται για να μπορούν να διεξαχθούν τουλάχιστον δύο πλήρεις αναλύσεις σύμφωνα με την φαρμακοποιία ή όταν δεν υπάρχει μονογραφία της φαρμακοποιίας, δύο πλήρεις αναλύσεις με βάση τις προδιαγραφές.

12. Επικύρωση της Αξιοπιστίας (Validation)

12.1 Πολιτική Επικύρωσης της Αξιοπιστίας

12.10 Η συνολική πολιτική της εταιρείας, οι προθέσεις και η προσέγγισή της για την επικύρωση της αξιοπιστίας, συμπεριλαμβανομένης της επικύρωσης της αξιοπιστίας των διαδικασιών παραγωγής, των διαδικασιών καθαρισμού, των αναλυτικών μεθόδων, των διαδικασιών που αφορούν στις δοκιμασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής (in-process control tests), των μηχανογραφημένων συστημάτων καθώς επίσης και τα υπεύθυνα πρόσωπα για το σχεδιασμό, την ανασκόπηση, την έγκριση και την τεκμηρίωση κάθε φάσης επικύρωσης της αξιοπιστίας πρέπει να τεκμηριώνονται.

12.11 Οι κρίσιμες παράμετροι/ ιδιότητες πρέπει κανονικά να εντοπίζονται κατά την φάση ανάπτυξης ή από ιστορικά δεδομένα και πρέπει να καθορίζονται τα αναγκαία εύρη για την επαναλήψιμη λειτουργία. Σ' αυτά πρέπει να περιλαμβάνονται:

- ο καθορισμός του API με τους όρους των κρίσιμων ιδιοτήτων του προϊόντος
- ο εντοπισμός των παραμέτρων της παραγωγικής διαδικασίας, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις κρίσιμες ιδιότητες ποιότητας του API.
- ο καθορισμός του εύρους για κάθε κρίσιμη παράμετρο της διαδικασίας που αναμένεται να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της συνήθους παραγωγής και των ελέγχων της παραγωγικής διαδικασίας.

12.12 Η επικύρωση της αξιοπιστίας πρέπει να επεκτείνεται στις εργασίες εκείνες που καθορίζονται ως σημαντικές για την ποιότητα και την καθαρότητα της δραστικής ουσίας.

12.2 Τεκμηρίωση της επικύρωσης της αξιοπιστίας (validation documentation)

12.20 Πρέπει να καταρτίζεται γραπτό πρωτόκολλο επικύρωσης της αξιοπιστίας, το οποίο θα εξειδικεύει τον τρόπο διεξαγωγής της επικύρωσης της αξιοπιστίας κάθε συγκεκριμένης διαδικασίας. Το πρωτόκολλο πρέπει να ανασκοπείται και να εγκρίνεται από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας και άλλες εξουσιοδοτημένες μονάδες.

12.21 Το πρωτόκολλο επικύρωσης της αξιοπιστίας πρέπει να εξειδικεύει τα κρίσιμα στάδια της διαδικασίας και τα κριτήρια αποδοχής καθώς επίσης και τον τύπο της επικύρωσης της αξιοπιστίας που θα διεξαχθεί (π.χ. αναδρομική, εκ των προτέρων, ταυτόχρονη) και τον αριθμό των εφαρμογών της παραγωγικής διαδικασίας.

12.22 Πρέπει να συντάσσεται μια έκθεση επικύρωσης της αξιοπιστίας, η οποία να διασταυρώνει αναφορές με το πρωτόκολλο επικύρωσης της αξιοπιστίας και η οποία πρέπει να συνοψίζει τα ληφθέντα αποτελέσματα, να σχολιάζει τις παρατηρηθείσες παρεκκλίσεις και να εξάγει τα κατάλληλα συμπεράσματα, και να συμπεριλαμβάνει τις συνιστώμενες αλλαγές για τη διόρθωση των ελλείψεων.

12.23 Οποιεσδήποτε διαφοροποιήσεις από το πρωτόκολλο επικύρωσης της αξιοπιστίας πρέπει να τεκμηριώνονται με την κατάλληλη αιτιολόγηση.

12.3 Έλεγχος καταλληλότητας

12.30 Πριν από την έναρξη των ενεργειών για την επικύρωση της αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας, πρέπει να ολοκληρωθεί ο έλεγχος καταλληλότητας του κρίσιμου εξοπλισμού και των επικουρικών συστημάτων. Ο έλεγχος της καταλληλότητας διεξάγεται συνήθως με την εκτέλεση των ακόλουθων ενεργειών, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό:

- Έλεγχος Καταλληλότητας Σχεδιασμού (Design Qualification - DQ): τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο προτεινόμενος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού ή των συστημάτων είναι κατάλληλος για τον σκοπό για τον οποίο προορίζονται.
- Έλεγχος Καταλληλότητας Εγκατάστασης (Installation Qualification - IQ): τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός ή τα συστήματα, όπως είναι εγκατεστημένα ή τροποποιημένα, συμφωνούν με τον εγκεκριμένο σχεδιασμό, τις συστάσεις του παραγωγού και /ή τις απαιτήσεις του χρήστη.
- Έλεγχος Καταλληλότητας Λειτουργίας (Operational Qualification - OQ): τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός ή τα συστήματα, όπως είναι εγκατεστημένα ή τροποποιημένα, λειτουργούν όπως προορίζονταν σε όλα τα αναμενόμενα εύρη λειτουργίας.
- Έλεγχος Καταλληλότητας της Επίδοσης (Performance Qualification - PQ): τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο εξοπλισμός και τα επικουρικά συστήματα, όπως είναι συνδεδεμένα μεταξύ τους, μπορούν να λειτουργούν αποτελεσματικά και επαναλήψιμα, με βάση την εγκεκριμένη μέθοδο της παραγωγικής διαδικασίας και τις προδιαγραφές.

12.4 Προσεγγίσεις στην Επικύρωση Αξιοπιστίας της Παραγωγικής Διαδικασίας

12.40 Η Επικύρωση της Αξιοπιστίας της Παραγωγικής Διαδικασίας (Process Validation – PV) είναι η τεκμηριωμένη απόδειξη ότι η διαδικασία, όταν εφαρμόζεται εντός καθιερωμένων παραμέτρων, μπορεί να λειτουργεί αποτελεσματικά και με επαναληψιμότητα προκειμένου να παράγει ένα ενδιάμεσο προϊόν ή API, το οποίο να ικανοποιεί τις προκαθορισμένες προδιαγραφές και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά.

12.41 Υπάρχουν τρεις προσεγγίσεις στην επικύρωση της αξιοπιστίας. Η εκ των προτέρων επικύρωση της αξιοπιστίας (prospective validation) είναι η προτιμώμενη προσέγγιση, αλλά υπάρχουν εξαιρέσεις, στις οποίες οι άλλες προσεγγίσεις μπορούν να εφαρμοσθούν. Οι προσεγγίσεις αυτές και οι εφαρμογές τους, παρατίθενται παρακάτω.

12.42 Η εκ των προτέρων (prospective) επικύρωση της αξιοπιστίας πρέπει κανονικά να διεξάγεται για όλες τις παραγωγικές διαδικασίες των APIs, όπως ορίζονται στην παράγραφο 12.12. Η εκ των προτέρων επικύρωση της αξιοπιστίας που διεξάγεται για την παραγωγική διαδικασία του API πρέπει να ολοκληρώνεται πριν από την εμπορική διανομή του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος, που παράγεται από αυτό το API.

12.43 Η ταυτόχρονη (concurrent) επικύρωση της αξιοπιστίας μπορεί να διεξαχθεί όταν δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα από πανομοιότυπες σειρές παραγωγής, επειδή έχει παραχθεί περιορισμένος μόνο αριθμός παρτίδων του API, ή οι παρτίδες του API δεν παράγονται συχνά ή οι παρτίδες API παράγονται με μια επικυρωμένη διαδικασία η οποία έχει τροποποιηθεί. Πριν από την ολοκλήρωση της ταυτόχρονης επικύρωσης της αξιοπιστίας, οι παρτίδες μπορούν να αποδεσμεύονται και να χρησιμοποιούνται στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν για εμπορική διανομή με βάση την πλήρη παρακολούθηση και εξέταση των παρτίδων του API.

12.44 Εξαίρεση είναι δυνατόν να γίνει για την αναδρομική (retrospective) επικύρωση της αξιοπιστίας για καθιερωμένες παραγωγικές διαδικασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς σημαντικές μεταβολές στην ποιότητα του API εξαιτίας μεταβολών στις πρώτες ύλες, στον εξοπλισμό, στα συστήματα, στις εγκαταστάσεις ή στη διαδικασία παραγωγής. Η προσέγγιση στην αναδρομική επικύρωση της αξιοπιστίας της μπορεί να χρησιμοποιείται όταν:

(1) έχουν εντοπισθεί κρίσιμα ποιοτικά χαρακτηριστικά και κρίσιμες παράμετροι της διαδικασίας,

(2) έχουν καθιερωθεί κατάλληλα κριτήρια αποδοχής και έλεγχοι κατά τη διαδικασία

(3) Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές αστοχίες στη διαδικασία/προϊόν, που θα μπορούσαν να αποδοθούν σε αίτια άλλα από σφάλματα του χειριστή ή ελαττώματα του εξοπλισμού, που δεν συνδέονται με την καταλληλότητα του εξοπλισμού, και

(4) έχει καθιερωθεί προφίλ των προσμίξεων για το υφιστάμενο API

12.45 Οι παρτίδες που επιλέγονται για αναδρομική επικύρωση της αξιοπιστίας πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικές του συνόλου των παρτίδων κατά τη διάρκεια της ανασκόπησης, συμπεριλαμβανομένων των παρτίδων που δεν πληρούσαν τις προδιαγραφές, και πρέπει να είναι επαρκείς σε αριθμό προκειμένου να αποδεικνύεται η συνέπεια της παραγωγικής διαδικασίας. Τα δείγματα διατήρησης μπορούν να ελέγχονται, προκειμένου να λαμβάνονται δεδομένα για να επικυρώνεται η αξιοπιστία της διαδικασίας αναδρομικά.

12.5 Πρόγραμμα για την Επικύρωση της Αξιοπιστίας της Παραγωγικής Διαδικασίας

12.50 Ο αριθμός σειρών εφαρμογής της διαδικασίας για την επικύρωση της αξιοπιστίας πρέπει να εξαρτάται από την πολυπλοκότητα της διαδικασίας ή το μέγεθος της μεταβολής της διαδικασίας, η οποία εξετάζεται. Για την εκ των προτέρων και την ταυτόχρονη επικύρωση της αξιοπιστίας πρέπει να χρησιμοποιούνται ως οδηγός τρεις διαδοχικές επιτυχημένες παρτίδες παραγωγής, αλλά ενδέχεται να υπάρχουν περιστάσεις όπου δικαιολογείται πρόσθετος αριθμός εφαρμογών για να αποδειχθεί η συνέπεια της διαδικασίας (π.χ. σύνθετες επεξεργασίες του API ή επεξεργασίες του API με παρατεταμένους χρόνους ολοκλήρωσης). Για την αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας, πρέπει γενικά να εξετάζονται δεδομένα από δέκα έως τριάντα διαδοχικές παρτίδες, για την αξιολόγηση της συνέπειας της παραγωγικής διαδικασίας, αλλά λιγότερες παρτίδες μπορούν να εξετασθούν, εφόσον τούτο δικαιολογείται.

12.51 Κατά τη διάρκεια μελετών επικύρωσης της αξιοπιστίας της διαδικασίας, πρέπει να ελέγχονται και να παρακολουθούνται οι κρίσιμες παράμετροι της διαδικασίας. Οι παράμετροι της διαδικασίας που δεν συνδέονται με την ποιότητα, όπως οι μεταβλητές που ελέγχονται για να ελαχιστοποιείται η κατανάλωση ενέργειας ή η χρήση του εξοπλισμού, δεν χρειάζεται να περιλαμβάνονται στην επικύρωση της αξιοπιστίας της διαδικασίας.

12.52 Με την επικύρωση της αξιοπιστίας πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι το προφίλ των προσμίξεων για κάθε API βρίσκεται εντός των καθορισμένων ορίων. Το προφίλ των προσμίξεων πρέπει να είναι συγκρίσιμο με ή καλύτερο από τα ιστορικά δεδομένα και, όπου εφαρμόζεται, με το προφίλ που προσδιορίζεται κατά την ανάπτυξη της διαδικασίας ή για παρτίδες που χρησιμοποιούνται σε βασικές κλινικές και τοξικολογικές μελέτες.

12.6 Περιοδική Ανασκόπηση των Επικυρωμένων Συστημάτων

12.60 Τα συστήματα και οι διαδικασίες πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά για να επαληθεύεται ότι ακόμη λειτουργούν κατά επικυρωμένο τρόπο. Κανονικά δεν υπάρχει ανάγκη για επανεπικύρωση (revalidation) όταν δεν έχουν γίνει σημαντικές μεταβολές στο σύστημα ή στη διαδικασία και μια ανασκόπηση ποιότητας επιβεβαιώνει ότι το σύστημα ή η διαδικασία παράγει με ομοιόμορφο τρόπο υλικό, που ικανοποιεί τις προδιαγραφές του.

12.7 Επικύρωση της Αξιοπιστίας της Διαδικασίας Καθαρισμού

12.70 Οι διαδικασίες καθαρισμού πρέπει κανονικά να υποβάλλονται σε επικύρωση της αξιοπιστίας. Γενικά η επικύρωση της αξιοπιστίας της διαδικασίας καθαρισμού πρέπει να κατευθύνεται σε καταστάσεις ή στάδια της διαδικασίας όπου η επιμόλυνση ή η μεταφορά υλικών προκαλεί το μέγιστο κίνδυνο για την ποιότητα του API. Για παράδειγμα, στην παραγωγή αρχικών σταδίων ενδέχεται να μην χρειάζεται να επικυρωθεί η αξιοπιστία των διαδικασιών καθαρισμού του εξοπλισμού, όταν τα κατάλοιπα απομακρύνονται σε επακόλουθα στάδια καθαρισμού του υλικού.

12.71 Η επικύρωση της αξιοπιστίας των διαδικασιών καθαρισμού πρέπει να αντικατοπτρίζει τις μορφές της

πραγματικής χρήσης του εξοπλισμού. Αν παράγονται διάφορα APIs ή ενδιάμεσα προϊόντα με τον ίδιο εξοπλισμό και ο εξοπλισμός καθαρίζεται με την ίδια διαδικασία, για την επικύρωση της αξιοπιστίας μπορεί να επιλεγεί ένα αντιπροσωπευτικό ενδιάμεσο προϊόν ή API. Η επιλογή αυτή πρέπει να βασίζεται στη διαλυτότητα και στη δυσκολία του καθαρισμού και ο υπολογισμός των ορίων των καταλοίπων να βασίζεται στη δραστικότητα, την τοξικότητα και τη σταθερότητα.

12.72 Το πρωτόκολλο επικύρωσης της αξιοπιστίας της διαδικασίας του καθαρισμού πρέπει να περιγράφει τον εξοπλισμό που θα καθαρισθεί, τις διαδικασίες, τα υλικά, τα αποδεκτά επίπεδα καθαρισμού, τις παραμέτρους που θα παρακολουθούνται και θα ελέγχονται και τις αναλυτικές μεθόδους. Το πρωτόκολλο πρέπει επίσης να υποδεικνύει τον τύπο των δειγμάτων που θα λαμβάνονται και πώς αυτά συλλέγονται και επισημαίνονται.

12.73 Η δειγματοληψία πρέπει να περιλαμβάνει την λήψη με σπόγγο (swabbing), την έκπλυση ή εναλλακτικές μεθόδους (π.χ. άμεση εκχύλιση), όπως απαιτείται, προκειμένου να ανιχνευθούν αδιάλυτα και διαλυτά κατάλοιπα. Οι μέθοδοι δειγματοληψίας που χρησιμοποιούνται πρέπει να μπορούν να μετρήσουν ποσοτικά τα επίπεδα των καταλοίπων που παραμένουν στις επιφάνειες του εξοπλισμού μετά από τον καθαρισμό. Η δειγματοληψία με σπόγγο ενδέχεται να μην είναι πρακτικά κατάλληλη όταν οι επιφάνειες επαφής με το προϊόν δεν είναι εύκολα προσβάσιμες εξαιτίας του σχεδιασμού του εξοπλισμού και /ή των περιορισμών της διαδικασίας (π.χ. εσωτερικές επιφάνειες ελαστικών σωλήνων, σωλήνων μεταφοράς, δοχείων αντιδραστήρων με μικρές θύρες ή που περιέχουν τοξικά υλικά και μικρός πολύπλοκος εξοπλισμός όπως οι μικροϊονιστές και οι μικρορευστοποιητές).

12.74 Πρέπει να χρησιμοποιούνται επικυρωμένες ως προς την αξιοπιστία τους αναλυτικές μέθοδοι, με ευαισθησία στην ανίχνευση καταλοίπων ή μολυσματικών παραγόντων. Το όριο ανίχνευσης για κάθε αναλυτική μέθοδο πρέπει να είναι επαρκώς ευαίσθητο, ώστε να ανιχνεύει το καθιερωμένο όριο αποδεκτού επιπέδου καταλοίπου ή μολυσματικού παράγοντα. Πρέπει να ορίζεται το επίπεδο ανάκτησης της μεθόδου, το οποίο είναι δυνατόν να επιτευχθεί. Τα όρια του καταλοίπου πρέπει να είναι πρακτικά, εφικτά, επαληθεύσιμα και να βασίζονται στο περισσότερο επιβλαβές κατάλοιπο. Τα όρια μπορεί να ορίζονται με βάση την ελάχιστη γνωστή φαρμακολογική, τοξικολογική ή φυσιολογική δραστικότητα του API ή του περισσότερο επιβλαβούς συστατικού της

12.75 Οι μελέτες καθαρισμού /απολύμανσης του εξοπλισμού πρέπει να αντιμετωπίζουν τη μικροβιολογική επιμόλυνση και την επιμόλυνση με ενδοτοξίνες για τις διαδικασίες εκείνες, όπου υπάρχει ανάγκη να μειωθεί ο συνολικός αριθμός μικροβίων ή οι ενδοτοξίνες στο API, ή σε άλλες διαδικασίες όπου τέτοιας μορφής επιμόλυνση είναι δυνατόν να προκαλεί ανησυχία (π.χ. μη στείρες δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή στείρων προϊόντων).

12.76 Οι διαδικασίες καθαρισμού πρέπει να παρακολουθούνται σε κατάλληλα διαστήματα μετά από την επικύρωση της αξιοπιστίας, ώστε να εξασφαλίζεται ότι οι διαδικασίες αυτές είναι αποτελεσματικές, όταν χρησιμοποιούνται κατά την παραγωγή ρουτίνας. Η καθαρότητα του εξοπλισμού είναι δυνατόν να εξετάζεται με αναλυτικούς ελέγχους και οπτική εξέταση, όταν αυτό είναι εφικτό. Η οπτική εξέταση μπορεί να επιτρέπει την ανίχνευση ογκώδους επιμόλυνσης, η οποία είναι συγκεντρωμένη σε μικρές περιοχές και η οποία αλλιώς θα παρέμενε χωρίς να ανιχνευθεί με τη δειγματοληψία και/ ή με την ανάλυση.

12.8 Επικύρωση της Αξιοπιστίας των Αναλυτικών Μεθόδων

12.80 Οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους εκτός αν η μέθοδος που χρησιμοποιείται περιλαμβάνεται στη σχετική φαρμακοποιία ή άλλο αναγνωρισμένο πρότυπο αναφοράς. Η καταλληλότητα όλων των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται πρέπει, παρά ταύτα, να επαληθεύονται σε πραγματικές συνθήκες χρήσης και να τεκμηριώνονται.

12.81 Οι μέθοδοι πρέπει να επικυρώνονται ως προς την αξιοπιστία τους προκειμένου να περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά που περιγράφονται στις κατευθυντήριες οδηγίες του ICH για την επικύρωση της αξιοπιστίας των αναλυτικών μεθόδων. Ο βαθμός της αναλυτικής επικύρωσης της αξιοπιστίας που διεξάγεται πρέπει να αντικατοπτρίζει τον σκοπό της ανάλυσης και το στάδιο της διαδικασίας παραγωγής του API.

12.82 Πριν από την έναρξη της επικύρωσης της αξιοπιστίας των αναλυτικών μεθόδων πρέπει να ελέγχεται η καταλληλότητα του αναλυτικού εξοπλισμού.

12.83 Πλήρη αρχεία πρέπει να τηρούνται για κάθε τροποποίηση μιας επικυρωμένης μεθόδου. Τέτοια αρχεία πρέπει να περιλαμβάνουν την αιτία για την τροποποίηση και κατάλληλα δεδομένα προκειμένου να επαληθεύεται ότι η τροποποίηση παράγει αποτελέσματα, τα οποία είναι ακριβή και αξιόπιστα όπως και η καθορισμένη μέθοδος.

13. Έλεγχος Αλλαγών

13.10 Πρέπει να καθιερώνεται επίσημο σύστημα ελέγχου των αλλαγών ώστε να αξιολογούνται όλες οι αλλαγές, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν την παραγωγή και τον έλεγχο του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API.

13.11 Γραπτές διαδικασίες πρέπει να υπάρχουν για την ταυτοποίηση, την τεκμηρίωση, την κατάλληλη ανασκόπηση και την έγκριση των αλλαγών στις πρώτες ύλες, στις προδιαγραφές, στις αναλυτικές μεθόδους, στις εγκαταστάσεις, στα υποστηρικτικά συστήματα, στον εξοπλισμό (συμπεριλαμβανομένου του μηχανικού μέρους - hardware - των υπολογιστών), στα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας, στα υλικά επισήμανσης και συσκευασίας και στο λογισμικό - software - των υπολογιστών.

13.12 Οποιεσδήποτε προτάσεις για σχετικές αλλαγές των Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP) πρέπει να διατυπώνονται, να ανασκοπούνται και να εγκρίνονται από τις κατάλληλες οργανωτικές μονάδες και να ανασκοπούνται και να εγκρίνονται από την(τις) μονάδα(ες) ποιότητας.

13.13 Η ενδεχόμενη επίδραση της προτεινόμενης αλλαγής στην ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API πρέπει να αξιολογείται. Μια διαδικασία κατάταξης μπορεί να βοηθήσει στον προσδιορισμό του επιπέδου ελέγχου, της επικύρωσης της αξιοπιστίας και της τεκμηρίωσης που απαιτείται για να δικαιολογηθούν αλλαγές σε μια επικυρωμένη διαδικασία. Οι αλλαγές μπορούν να ταξινομηθούν (πχ. ως ελάχιστες ή μέγιστες) ανάλογα με τη φύση και την έκταση των αλλαγών, και των επιδράσεων που αυτές οι αλλαγές μπορούν να επιφέρουν στη διαδικασία παραγωγής. Η επιστημονική κρίση θα πρέπει να καθορίσει ποιοί επιπλέον έλεγχοι και μελέτες επικύρωσης της αξιοπιστίας είναι απαραίτητες

για να δικαιολογηθεί μια αλλαγή σε μια επικυρωμένη διαδικασία.

13.14 Όταν ενσωματώνονται οι εγκεκριμένες αλλαγές, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα ώστε να εξασφαλίζεται ότι αναθεωρούνται όλα τα έγγραφα που επηρεάζονται από τις αλλαγές.

13.15 Αφού έχει ενσωματωθεί μια αλλαγή πρέπει να αξιολογηθούν οι πρώτες παρτίδες που παράγονται ή ελέγχονται μετά την αλλαγή

13.16 Για τις κρίσιμες αλλαγές πρέπει να αξιολογείται το ενδεχόμενο να επηρεάζουν τις ημερομηνίες επανελέγχου ή λήξης. Αν είναι ανάγκη, δείγματα του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API που έχουν παραχθεί με την τροποποιημένη διαδικασία, μπορούν να τεθούν σε πρόγραμμα επιταχυνόμενης σταθερότητας και/ ή μπορούν να προστεθούν στο πρόγραμμα παρακολούθησης της σταθερότητας.

13.17 Οι παραγωγοί των υφιστάμενων φαρμακοτεχνικών μορφών πρέπει να ενημερώνονται για τις αλλαγές από την καθορισμένη παραγωγή και για τις διαδικασίες ελέγχου της επεξεργασίας οι οποίες είναι δυνατόν να επηρεάσουν την ποιότητα του API.

14. Απόρριψη και Επαναχρησιμοποίηση των Υλικών

14.1 Απόρριψη

14.10 Τα ενδιάμεσα προϊόντα και τα APIs, που δεν ικανοποιούν τις καθορισμένες προδιαγραφές πρέπει να φέρουν ταυτοποίηση γι' αυτό και να διατηρούνται σε καραντίνα. Τα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs είναι δυνατόν να ανακατεργαστούν ή να επεξεργαστούν εκ νέου, όπως περιγράφεται παρακάτω. Η τελική διάθεση των υλικών που απορρίφθηκαν πρέπει να καταγράφεται.

14.2 Ανακατεργασία (Reprocessing)

14.20 Η εισαγωγή ενδιαμέσου προϊόντος ή API, συμπεριλαμβανομένου κάποιου που δεν συμφωνεί με τα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, πάλι πίσω στη διαδικασία και η υποβολή του σε ανακατεργασία με επανάληψη ενός σταδίου κρυστάλλωσης ή άλλων κατάλληλων σταδίων χημικού ή φυσικού χειρισμού (π.χ. απόσταξη, διήθηση, χρωματογραφία, κονιοποίηση), τα οποία είναι τμήμα της καθιερωμένης διαδικασίας παραγωγής γενικά θεωρείται αποδεκτή. Ωστόσο, αν η ανακατεργασία εφαρμόζεται στην πλειοψηφία των παρτίδων, η ανακατεργασία αυτή πρέπει να συμπεριληφθεί ως τμήμα της κανονικής παραγωγικής διαδικασίας.

14.21 Η συνέχιση ενός σταδίου της επεξεργασίας, επειδή μια δοκιμασία ελέγχου κατά τη διαδικασία (in-process) έχει καταδείξει ότι εκείνο το στάδιο δεν έχει ολοκληρωθεί, θεωρείται ότι αποτελεί τμήμα της κανονικής επεξεργασίας. Αυτό δεν θεωρείται ότι είναι ανακατεργασία

14.22 Η εισαγωγή πάλι στην παραγωγική διαδικασία υλικού, που δεν έχει αντιδράσει και η επανάληψη της χημικής αντίδρασης θεωρείται ότι είναι ανακατεργασία, εκτός αν είναι τμήμα της καθιερωμένης διαδικασίας. Η ανακατεργασία σ' αυτή την περίπτωση πρέπει να προηγείται με προσεκτική αξιολόγηση, προκειμένου να εξασφαλίζεται ότι η ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος ή του API δεν επηρεάσθηκε δυσμενώς, εξαιτίας του ενδεχόμενου σχηματισμού παρα-προϊόντων και υλικών που έχουν αντιδράσει περισσότερο από ότι θα έπρεπε.

14.3 Εκ νέου επεξεργασία (Reworking)

14.30 Πριν ληφθεί μία απόφαση για να τύχουν εκ νέου επεξεργασίας (to rework - να ξαναδουλευτούν) οι παρτίδες οι οποίες δεν συμφωνούν με τα καθορισμένα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, πρέπει να διερευνηθεί η αιτία της μη συμμόρφωσης.

14.31 Οι παρτίδες που έχουν τύχει εκ νέου επεξεργασίας πρέπει να υπόκεινται σε κατάλληλη αξιολόγηση, έλεγχο, έλεγχο σταθερότητας αν δικαιολογείται και τεκμηρίωση για να καταδεικνύεται ότι το προϊόν της εκ νέου επεξεργασίας είναι ισοδύναμης ποιότητα με εκείνο που έχει παραχθεί με την αρχική διαδικασία. Η ταυτόχρονη επικύρωση της αξιοπιστίας (concurrent validation) είναι συχνά η κατάλληλη προσέγγιση της επικύρωσης της αξιοπιστίας για τις διαδικασίες της εκ νέου επεξεργασίας. Αυτή επιτρέπει ένα πρωτόκολλο να καθορίζει τη διαδικασία της εκ νέου επεξεργασίας, πως θα γίνει η διεξαγωγή της και τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Αν μόνο μια παρτίδα πρόκειται να υποβληθεί σε εκ νέου επεξεργασία, τότε είναι δυνατόν να γραφεί μια έκθεση και η παρτίδα να αποδεσμευτεί, εφόσον βρεθεί ότι είναι αποδεκτή.

14.32 Διαδικασίες πρέπει να υπάρχουν για τη σύγκριση του προφίλ προσμίξεων κάθε παρτίδας που έχει τύχει εκ νέου επεξεργασίας προς τις παρτίδες που έχουν παραχθεί με την καθορισμένη διαδικασία. Όταν οι αναλυτικές μέθοδοι ρουτίνας είναι ανεπαρκείς για να χαρακτηρίσουν την παρτίδα που έχει τύχει εκ νέου επεξεργασίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται πρόσθετες μέθοδοι.

14.4 Ανάκτηση των Υλικών και των Διαλυτών

14.40 Η ανάκτηση (π.χ. από μητρικό υγρό ή διηθήματα) των αντιδρώντων, των ενδιάμεσων προϊόντων ή του API θεωρείται αποδεκτή, με την προϋπόθεση ότι υπάρχουν εγκεκριμένες διαδικασίες για την ανάκτηση και ότι τα ανακτηθέντα υλικά ικανοποιούν προδιαγραφές κατάλληλες για την χρήση για την οποία προορίζονται.

14.41 Οι διαλύτες μπορούν να ανακτώνται και να επαναχρησιμοποιούνται στις ίδιες ή σε διαφορετικές διαδικασίες, με την προϋπόθεση ότι οι διαδικασίες ανάκτησης ελέγχονται και παρακολουθούνται προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι διαλύτες ικανοποιούν τα κατάλληλα πρότυπα πριν από την επαναχρησιμοποίηση ή την ανάμιξη με άλλα εγκεκριμένα υλικά.

14.42 Νέοι και ανακτημένοι διαλύτες και αντιδραστήρια είναι δυνατόν να ενώνονται αν επαρκής έλεγχος έχει καταδείξει την καταλληλότητα τους για όλες τις παραγωγικές διαδικασίες στις οποίες ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν.

14.43 Η χρήση των ανακτημένων διαλυτών, των μητρικών υγρών και άλλων ανακτημένων υλικών πρέπει να τεκμηριώνεται επαρκώς.

14.5 Επιστροφές

14.50 Τα επιστραφέντα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs πρέπει να ταυτοποιούνται και να τίθενται σε καραντίνα.

14.51 Αν οι συνθήκες υπό τις οποίες τα επιστραφέντα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs έχουν αποθηκευθεί ή αποσταλεί πριν ή κατά τη διάρκεια της επιστροφή τους ή η κατάσταση των περιεκτών τους προκαλεί αμφιβολία σχετικά με την ποιότητα τους, τα επιστραφέντα ενδιάμεσα προϊόντα ή τα APIs πρέπει να ανακατεργαστούν, να επεξεργαστούν εκ νέου ή να καταστραφούν, όπως απαιτείται.

14.52 Πρέπει να τηρούνται αρχεία των επιστραφέντων ενδιάμεσων προϊόντων ή APIs. Για κάθε επιστροφή, η τεκμηρίωση πρέπει να περιλαμβάνει:

- το όνομα και τη διεύθυνση του παραλήπτη
- το ενδιάμεσο προϊόν ή το API, τον αριθμό παρτίδας και την ποσότητα που επεστράφη

- την αιτία της επιστροφής
- τη χρήση ή η διάθεση του ενδιαμέσου ή του API, που επεστράφη

15 Παράπονα και Ανακλήσεις

15.10 Όλα τα παράπονα που συνδέονται με την ποιότητα, είτε λαμβάνονται προφορικά ή γραπτά, πρέπει να καταγράφονται και να διερευνώνται σύμφωνα με γραπτή διαδικασία.

15.11 Τα αρχεία παραπόνων πρέπει να περιλαμβάνουν:
- το όνομα και τη διεύθυνση του παραπονούμενου
- το όνομα (και, όταν απαιτείται, τον τίτλο) και τον αριθμό τηλεφώνου του προσώπου που υπέβαλλε το παράπονο
- τη φύση του παραπόνου (συμπεριλαμβανομένου του ονόματος και του αριθμού παρτίδας του API)
- την ημερομηνία που παρελήφθη το παράπονο
- τις ενέργειες που έγιναν αρχικά (συμπεριλαμβανομένων των ημερομηνιών και της ταυτότητας του προσώπου που ενήργησε)
- οποιαδήποτε ενέργεια follow-up πραγματοποιήθηκε
- την απάντηση που δόθηκε στο πρόσωπο από το οποίο προήλθε το παράπονο (συμπεριλαμβανομένης της ημερομηνίας κατά την οποία εστάλη η απάντηση), και
- την τελική απόφαση σχετικά με την παρτίδα ή lot του ενδιάμεσου προϊόντος ή του API.

15.12 Πρέπει να τηρούνται αρχεία παραπόνων προκειμένου να αξιολογηθούν οι τάσεις, οι συχνότητες που συνδέονται με το προϊόν και η σοβαρότητα με σκοπό να αναληφθεί πρόσθετη, και αν χρειαστεί άμεση διορθωτική ενέργεια.

15.13 Πρέπει να υπάρχει γραπτή διαδικασία, η οποία να καθορίζει τις περιστάσεις, υπό τις οποίες πρέπει να εξετάζεται η ανάκληση ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή API.

15.14 Η διαδικασία ανάκλησης πρέπει να προσδιορίζει ποιος πρέπει να εμπλέκεται με την αξιολόγηση των πληροφοριών, πώς πρέπει να ξεκινήσει η ανάκληση, ποιος πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με την ανάκληση και πώς πρέπει να γίνει χειρισμός του υλικού που ανακλήθηκε.

15.15 Σε περίπτωση σοβαρής ή ενδεχομένως απειλητικής για τη ζωή κατάστασης, οι τοπικές, οι εθνικές και/ή οι διεθνείς αρχές πρέπει να ενημερώνονται και να ζητείται η συμβουλή τους.

16 Παραγωγοί βάσει Συμβολαίου (συμπεριλαμβανομένων των Εργαστηρίων)

16.10 Όλοι οι παραγωγοί βάσει συμβολαίου (συμπεριλαμβανομένων και των εργαστηρίων) πρέπει να συμμορφώνονται με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) που καθορίζονται στον παρόντα Οδηγό. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην πρόληψη της διασταυρούμενης επιμόλυνσης και στη διατήρηση της ιχνηλασιμότητας.

16.11 Οι παραγωγοί βάσει συμβολαίου (συμπεριλαμβανομένων των εργαστηρίων) πρέπει να αξιολογούνται από το δότη του συμβολαίου, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι συγκεκριμένες εργασίες που διεξάγονται στις εγκαταστάσεις που ορίζονται στο συμβόλαιο συμμορφώνονται με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP).

16.12 Πρέπει να υπάρχει γραπτό και εγκεκριμένο συμβόλαιο ή επίσημη συμφωνία μεταξύ του δότη και του δέκτη του συμβολαίου, που να καθορίζει λεπτομερώς τις υπευθυνότητες σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP), συμπεριλαμβανομένων των μέτρων που πρέπει να λαμβάνονται για την ποιότητα, από κάθε μέρος.

16.13 Το συμβόλαιο πρέπει να επιτρέπει στο δότη να επιθεωρεί τις εγκαταστάσεις του δέκτη του συμβολαίου ως προς τη συμμόρφωση με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP).

16.14 Όταν επιτρέπεται η υπεργολαβία (subcontracting), ο δέκτης του Συμβολαίου δεν πρέπει να μεταβιβάζει σε τρίτο μέρος οποιαδήποτε εργασία που του έχει ανατεθεί βάσει του συμβολαίου χωρίς την προηγούμενη αξιολόγηση και έγκριση των ρυθμίσεων από το δότη του συμβολαίου.

16.15 Τα αρχεία της παραγωγής και του εργαστηρίου πρέπει να διατηρούνται στον χώρο όπου διεξάγεται η δραστηριότητα και να είναι άμεσα διαθέσιμα.

16.16 Τροποποιήσεις στη διαδικασία, στον εξοπλισμό, στις μεθόδους ελέγχου, στις προδιαγραφές ή σ' άλλες απαιτήσεις του συμβολαίου δεν πρέπει να γίνονται εκτός αν ο δότης έχει ενημερωθεί και τις έχει εγκρίνει.

17 Αντιπρόσωποι, Μεσάζοντες, Έμποροι, Διανομείς, Ανασυσκευαστές και Διενεργούντες Επανεπισήμανση

17.1 Πεδίο Εφαρμογής

17.10 Το τμήμα αυτό έχει εφαρμογή σε οποιονδήποτε άλλον πλην του αρχικού παραγωγού, που μπορεί να εμπορεύεται και/ ή να κατέχει, να ανασυσκευάζει, να διενεργεί επανεπισήμανση, να χειρίζεται, να διανέμει ή να αποθηκεύει ένα API ή ενδιάμεσο προϊόν.

17.11 Όλοι οι αντιπρόσωποι, οι μεσάζοντες, οι έμποροι, οι διανομείς, οι ανασυσκευαστές και οι ενεργούντες την επανεπισήμανση πρέπει να συμμορφώνονται με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) όπως ορίζονται στον παρόντα Οδηγό.

17.2 Ιχνηλασιμότητα των Διανεμηθεισών APIs και Ενδιαμέσων Προϊόντων

17.20 Οι αντιπρόσωποι, οι μεσάζοντες, οι έμποροι, οι διανομείς, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες επανεπισήμανση πρέπει να διατηρούν πλήρη ιχνηλασιμότητα για τα APIs και τα ενδιάμεσα προϊόντα που διανέμουν. Τα έγγραφα που πρέπει να τηρούνται και να είναι διαθέσιμα περιλαμβάνουν:
- Ταυτότητα του αρχικού παραγωγού
- Διεύθυνση του αρχικού παραγωγού
- Εντολές αγοράς
- Λογαριασμούς φόρτωσης (τεκμηρίωση μεταφοράς)
- Έγγραφα παραλαβής
- Όνομα ή προσδιορισμό του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος
- Αριθμό παρτίδας του παραγωγού
- Αρχεία μεταφοράς και διανομής
- Όλα τα αυθεντικά Πιστοποιητικά Ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του αρχικού παραγωγού
- Ημερομηνία επανελέγχου ή λήξης.

17.3 Διαχείριση της Ποιότητας

17.30 Οι αντιπρόσωποι, οι μεσάζοντες, οι έμποροι, οι διανομείς, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες επανεπισήμανση πρέπει να καθιερώνουν, να τεκμηριώνουν και να εφαρμόζουν ένα αποτελεσματικό σύστημα διαχείρισης της ποιότητας, όπως καθορίζεται στο Τμήμα 2.

17.4 Ανασυσκευασία, Επανεπισήμανση και Κατοχή των APIs και των Ενδιαμέσων Προϊόντων

17.40 Η ανασυσκευασία, η επανεπισήμανση και η κατοχή των APIs και των ενδιαμέσων προϊόντων πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με κατάλληλους ελέγχους των

Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP), όπως ορίζονται στον παρόντα Οδηγό, προκειμένου να αποφεύγονται οι αναμίξεις και η απώλεια της ταυτότητας ή της καθαρότητας του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος.

17.41 Η ανασυσκευασία πρέπει να διεξάγεται υπό κατάλληλες περιβαλλοντικές συνθήκες προκειμένου να αποφεύγεται η επιμόλυνση και η διασταυρούμενη επιμόλυνση.

17.5 Σταθερότητα

17.50 Αν το API ή το ενδιάμεσο προϊόν ανασυσκευάζεται σε διαφορετικού τύπου περιέκτη από εκείνον που χρησιμοποιείται από τον παραγωγό του API ή του ενδιάμεσου προϊόντος, πρέπει να διεξάγονται μελέτες σταθερότητας, προκειμένου να δικαιολογείται η ημερομηνία λήξης ή επανελέγχου που έχει ορισθεί.

17.6 Μεταβίβαση Πληροφοριών

17.60 Οι αντιπρόσωποι, οι μεσάζοντες, οι διανομείς, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες επανεπισήμανση πρέπει να μεταβιβάζουν στον πελάτη όλες τις πληροφορίες για την ποιότητα ή τις κανονιστικές πληροφορίες, που ελήφθησαν από ένα παραγωγό API ή ενδιαμέσου προϊόντος, και από τον πελάτη στον παραγωγό του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος.

17.61 Ο αντιπρόσωπος, ο μεσάζων, ο έμπορος, ο διανομέας, ο ανασυσκευαστής ή ο ενεργών επανεπισήμανση ο οποίος προμηθεύει το API ή το ενδιάμεσο προϊόν στον πελάτη πρέπει να παρέχει το όνομα του αρχικού παραγωγού του API ή του ενδιάμεσου προϊόντος και τον(τους) αριθμό(ούς) παρτίδας, που παραδόθηκαν.

17.62 Ο αντιπρόσωπος πρέπει επίσης να παρέχει στις κανονιστικές αρχές την ταυτότητα του αρχικού παραγωγού του API ή του ενδιάμεσου προϊόντος, όταν του ζητηθεί. Ο αρχικός παραγωγός μπορεί να απαντήσει στην κανονιστική αρχή απ' ευθείας ή μέσω των εξουσιοδοτημένων αντιπροσώπων, ανάλογα με τη νομική σχέση μεταξύ των εξουσιοδοτημένων αντιπροσώπων και του αρχικού παραγωγού του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος. (Στο πλαίσιο αυτό με τον όρο «εξουσιοδοτημένος» εννοείται εξουσιοδοτημένος από τον παραγωγό).

17.63 Πρέπει να ικανοποιούνται οι συγκεκριμένες οδηγίες για το Πιστοποιητικό Ανάλυσης, που περιλαμβάνονται στο Εδάφιο 11.4.

17.7 Χειρισμός Παραπόνων και Ανακλήσεων

17.70 Οι αντιπρόσωποι, οι μεσάζοντες, οι έμποροι, οι διανομείς, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες επανεπισήμανση πρέπει να τηρούν αρχεία παραπόνων και ανακλήσεων, όπως ορίζεται στο Τμήμα 15, για όλα τα παράπονα και τις ανακλήσεις που υποπίπτουν στην προσοχή τους.

17.71 Αν η περίσταση το δικαιολογεί, οι αντιπρόσωποι, οι μεσάζοντες, οι έμποροι, οι διανομείς, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες επανεπισήμανση πρέπει να ανασκοπούν το παράπονο με τον αρχικό παραγωγό του API ή του ενδιάμεσου προϊόντος προκειμένου να καθορίζεται αν πρέπει να ξεκινήσει οποιαδήποτε περαιτέρω ενέργεια είτε με άλλους πελάτες, οι οποίοι ενδέχεται να έχουν λάβει αυτό το API ή το ενδιάμεσο προϊόν είτε με την κανονιστική αρχή ή και με τους δύο. Η διερεύνηση της αιτίας του παραπόνου ή της ανάκλησης πρέπει να διεξάγεται και να τεκμηριώνεται από το κατάλληλο μέρος.

17.72 Όταν μεταβιβάζεται ένα παράπονο στον αρχικό παραγωγό του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος, το αρχείο που τηρείται από τους αντιπροσώπους, τους μεσάζοντες, τους εμπόρους, τους διανομείς, τους ανασυσκευαστές ή τους ενεργούντες επανεπισήμανση πρέπει να περιλαμβάνει οποιαδήποτε απάντηση ελήφθη από τον αρχικό παραγωγό του API ή του ενδιαμέσου προϊόντος (συμπεριλαμβάνοντας την ημερομηνία και τις πληροφορίες που δόθηκαν).

17.8 Χειρισμός των Επιστροφών

17.80 Ο χειρισμός των επιστροφών πρέπει να διεξάγεται όπως καθορίζεται στο Εδάφιο 14.52. Οι αντιπρόσωποι, οι μεσάζοντες, οι έμποροι, οι διανομείς, οι ανασυσκευαστές ή οι ενεργούντες επανεπισήμανση πρέπει να διατηρούν τεκμηρίωση των επιστραφέντων APIs ή ενδιαμέσων προϊόντων.

18. Ειδικές Οδηγίες για τα APIs που παράγονται από Καλλιέργεια Κυττάρων / Ζύμωση

18.1 Γενικά

18.10 Το Τμήμα 18 προορίζεται να ρυθμίζει τους ειδικούς ελέγχους για τα APIs ή τα ενδιάμεσα προϊόντα που παράγονται από καλλιέργεια κυττάρων ή με ζύμωση με τη χρήση φυσικών ή ανασυνδυασμένων οργανισμών, και τα οποία δεν έχουν καλυφθεί επαρκώς στα προηγούμενα τμήματα. Δεν προορίζεται να αποτελεί ένα αυθυπόστατο (stand-alone) Τμήμα. Γενικά, εφαρμόζονται οι Κανόνες Καλής Παραγωγής (GMP) των άλλων τμημάτων του παρόντος εγγράφου. Σημειώνεται ότι οι αρχές της ζύμωσης για «κλασσικές» διαδικασίες παρασκευής μικρών μορίων και για διαδικασίες που χρησιμοποιούν ανασυνδυασμένους και μη ανασυνδυασμένους οργανισμούς για την παρασκευή πρωτεϊνών και/ ή πολυπεπτιδίων είναι ίδιες, παρά το ότι ο βαθμός ελέγχου θα διαφέρει. Για πρακτικούς λόγους, το τμήμα αυτό θα ρυθμίζει τις διαφορές αυτές. Γενικά, ο βαθμός ελέγχου για τις βιοτεχνολογικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή πρωτεϊνών και πολυπεπτιδίων είναι μεγαλύτερος από εκείνον για τις κλασσικές διαδικασίες ζύμωσης.

18.11 Ο όρος «βιοτεχνολογική διαδικασία» (biotech) αναφέρεται στη χρήση κυττάρων ή οργανισμών οι οποίοι έχουν δημιουργηθεί ή τροποποιηθεί από ανασυνδυασμένο DNA, υβρίδωμα ή άλλη τεχνολογία για να παρασκευασθούν τα APIs. Τα APIs που έχουν παραχθεί με βιοτεχνολογικές διαδικασίες κανονικά αποτελούνται από ουσίες υψηλού μοριακού βάρους, όπως είναι οι πρωτεΐνες και τα πολυπεπτίδια, για τα οποία παρέχονται ειδικές οδηγίες στο παρόν Τμήμα. Ορισμένα APIs χαμηλού μοριακού βάρους, όπως τα αντιβιοτικά, τα αμινοξέα, οι βιταμίνες και οι υδατάνθρακες, είναι δυνατόν να παράγονται επίσης με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Το επίπεδο ελέγχου για αυτού του τύπου τα APIs είναι όμοιο με εκείνο που ισχύει για την κλασσική ζύμωση.

18.12 Ο όρος «κλασσική» ζύμωση αναφέρεται σε διαδικασίες οι οποίες χρησιμοποιούν μικροοργανισμούς, οι οποίοι υπάρχουν στη φύση και/ ή έχουν τροποποιηθεί με συμβατικές μεθόδους (π.χ. ακτινοβολία ή χημική μετάλλαξη) προκειμένου να παραχθούν APIs. Τα APIs που έχουν παραχθεί με «κλασσική ζύμωση» κανονικά είναι προϊόντα με χαμηλό μοριακό βάρος όπως τα αντιβιοτικά, τα αμινοξέα, οι βιταμίνες και οι υδατάνθρακες.

18.13 Η παραγωγή των APIs ή των ενδιαμέσων προϊόντων με κυτταρική καλλιέργεια ή ζύμωση περιλαμβάνει βιολογικές διαδικασίες όπως καλλιέργεια κυττάρων ή εκχύλιση και καθαρισμό υλικού από ζώντες οργανισμούς. Σημειώνεται ότι ενδέχεται να υπάρχουν επιπλέον στάδια διαδικασίας, όπως η φυσικοχημική τροποποίηση, τα

οποία αποτελούν μέρος της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πρώτες ύλες που χρησιμοποιούνται (μέσα, συστατικά ρυθμιστικού διαλύματος) ενδέχεται να παρέχουν τη δυνατότητα ανάπτυξης μικροβιολογικών επιμολυντών. Ανάλογα με την πηγή, τη μέθοδο προετοιμασίας και τη χρήση για την οποία προορίζονται το API ή το ενδιάμεσο προϊόν, μπορεί να απαιτείται έλεγχος του βιολογικού φορτίου, της ιικής επιμόλυνσης και/ ή των ενδοτοξινών κατά την παραγωγική διαδικασία και την παρακολούθηση της διαδικασίας σε κατάλληλα στάδια.

18.14 Σε όλα τα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να καθιερώνονται οι κατάλληλοι έλεγχοι, ώστε να εξασφαλίζεται η ποιότητα του ενδιαμέσου προϊόντος και /ή του API. Ενώ ο παρών Οδηγός αρχίζει από το στάδιο της κυτταρικής καλλιέργειας/ ζύμωσης, τα προηγούμενα στάδια (π.χ. δημιουργία τράπεζας κυττάρων - cell banking) πρέπει να διεξάγονται κάτω από κατάλληλους ελέγχους της διαδικασίας. Ο παρών Οδηγός καλύπτει την κυτταρική καλλιέργεια/ ζύμωση από το σημείο στο οποία ένα φιαλίδιο από την τράπεζα κυττάρων ανακτάται για να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγική διαδικασία.

18.15 Πρέπει να χρησιμοποιείται κατάλληλος εξοπλισμός και κατάλληλοι περιβαλλοντικοί έλεγχοι για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης. Τα κριτήρια αποδοχής για την ποιότητα του περιβάλλοντος και τη συχνότητα παρακολούθησης πρέπει να εξαρτώνται από το στάδιο της παραγωγής και τις συνθήκες παραγωγής (ανοικτά, κλειστά ή συστήματα αποκλειστικής παραγωγής).

18.16 Γενικά, στους ελέγχους κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (in-process controls) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- η διατήρηση της Τράπεζας Κυττάρων Εργασίας (όπου εφαρμόζεται),
- ο σωστός ενοφθαλμισμός και εξάπλωση της καλλιέργειας,
- ο έλεγχος των κρίσιμων παραμέτρων λειτουργίας κατά τη ζύμωση/ καλλιέργεια κυττάρων,
- η παρακολούθηση της διαδικασίας για την ανάπτυξη των κυττάρων, τη βιωσιμότητα (για τις περισσότερες διαδικασίες καλλιέργειας κυττάρων) και την παραγωγικότητα, όπου εφαρμόζεται,
- οι διαδικασίες συγκομιδής και καθαρισμού με τις οποίες απομακρύνονται τα κύτταρα, τα κυτταρικά υπολείμματα και τα συστατικά του μέσου ενώ προστατεύεται το ενδιάμεσο προϊόν ή το API από επιμόλυνση (ιδιαιτέρως μικροβιολογικής φύσεως) και από την απώλεια στην ποιότητα,
- η παρακολούθηση του βιολογικού φορτίου και, όταν χρειάζεται, των επιπέδων ενδοτοξίνης στα κατάλληλα στάδια παραγωγής, και
- τα προβλήματα ιικής ασφάλειας όπως περιγράφονται στην Κατευθυντήρια Γραμμή Q5A του ICH Ποιότητα Βιοτεχνολογικών Προϊόντων: Αξιολόγηση Ιικής Ασφάλειας των Προϊόντων Βιοτεχνολογίας που Προέρχονται από Κυτταρικές Γραμμές Ανθρώπινης ή Ζωικής Προέλευσης.

18.17 Όπου απαιτείται, πρέπει να επιδεικνύεται η απομάκρυνση των συστατικών του μέσου, των πρωτεϊνών του κυττάρου ξενιστή, άλλων προσμίξεων που συνδέονται με τη διαδικασία, των προσμίξεων που συνδέονται με το προϊόν και των στοιχείων επιμόλυνσης.

18.2 Διατήρηση της Τράπεζας Κυττάρων και Τήρηση Αρχείων

18.20 Η πρόσβαση σε τράπεζες κυττάρων πρέπει να επιτρέπεται μόνο στο εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

18.21 Οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να διατηρούνται σε συνθήκες αποθήκευσης που έχουν σχεδιαστεί για να εξασφαλίζουν τη βιωσιμότητα και να αποτρέπουν την επιμόλυνση.

18.22 Πρέπει να τηρούνται αρχεία για τη χρήση των φιαλιδίων από τις τράπεζες κυττάρων και για τις συνθήκες αποθήκευσης.

18.23 Όπου απαιτείται, οι τράπεζες κυττάρων πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για να προσδιορίζεται η καταλληλότητα για χρήση.

18.24 Για μια πληρέστερη συζήτηση σχετικά με τις τράπεζες κυττάρων δείτε την Κατευθυντήρια Γραμμή Q5D του ICH Ποιότητα των Βιοτεχνολογικών Προϊόντων: Παραγωγή και Χαρακτηρισμός των Κυτταρικών Υποστρωμάτων που Χρησιμοποιούνται για την Παραγωγή Βιοτεχνολογικών/ Βιολογικών Προϊόντων.

18.3 Καλλιέργεια Κυττάρων / Ζύμωση

18.30 Όταν χρειάζεται άσηπτη προσθήκη κυτταρικών υποστρωμάτων, μέσων, ρυθμιστικών διαλυμάτων και αερίων, πρέπει να χρησιμοποιούνται συστήματα κλειστά ή για αποκλειστική παραγωγή, όποτε είναι δυνατόν. Αν ο ενοφθαλμισμός του αρχικού δοχείου ή οι επακόλουθες μεταφορές ή προσθήκες (μέσων, ρυθμιστικών διαλυμάτων) διεξάγονται σε ανοικτά δοχεία, πρέπει να διενεργούνται έλεγχοι και να εφαρμόζονται διαδικασίες προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης.

18.31 Όταν η ποιότητα του API μπορεί να επηρεασθεί από μικροβιακή επιμόλυνση, οι χειρισμοί με την χρήση ανοικτών δοχείων πρέπει να διενεργούνται σε θάλαμο με βιολογική ασφάλεια ή σε παρόμοια ελεγχόμενο περιβάλλον.

18.32 Το προσωπικό πρέπει να φέρει κατάλληλα ενδύματα και να παίρνει ειδικές προφυλάξεις όταν χειρίζεται τις καλλιέργειες.

18.33 Οι κρίσιμες παράμετροι εργασίας (για παράδειγμα η θερμοκρασία, το pH, οι ρυθμοί ανάδευσης, η προσθήκη αερίων, η πίεση) πρέπει να παρακολουθούνται για να εξασφαλίζεται η συνέπεια προς την καθιερωμένη διαδικασία. Πρέπει επίσης να παρακολουθούνται η ανάπτυξη των κυττάρων, η βιωσιμότητα (για τις περισσότερες διαδικασίες καλλιέργειας κυττάρων) και, όταν απαιτείται, η παραγωγικότητα. Οι κρίσιμες παράμετροι διαφοροποιούνται από τη μια διαδικασία στην άλλη και για την κλασσική ζύμωση ορισμένες παράμετροι (για παράδειγμα η βιωσιμότητα των κυττάρων) ενδέχεται να μην χρειάζεται να παρακολουθούνται.

18.34 Ο εξοπλισμός καλλιέργειας κυττάρων πρέπει να καθαρίζεται και να αποστειρώνεται μετά από τη χρήση. Όταν απαιτείται, ο εξοπλισμός της ζύμωσης πρέπει να καθαρίζεται και να απολυμαίνεται ή να αποστειρώνεται.

18.35 Τα μέσα της καλλιέργειας πρέπει να αποστειρώνονται πριν από την χρήση όταν απαιτείται να προστατευτεί η ποιότητα του API.

18.36 Πρέπει να υπάρχουν κατάλληλες διαδικασίες προκειμένου να ανιχνεύεται η επιμόλυνση και να καθορίζεται η πορεία δράσεως που πρέπει να αναληφθεί. Αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν διαδικασίες για να προσδιορίζεται η επίδραση της επιμόλυνσης στο προϊόν και διαδικασίες για να απολυμαίνεται ο εξοπλισμός και να επανέρχεται σε κατάσταση για χρήση σε επακόλουθες παρτίδες. Ξένοι οργανισμοί που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των διαδικασιών ζύμωσης πρέπει να ταυτοποιούνται όπως απαιτείται, και η επίδραση της παρουσίας τους στην ποιότητα του προϊόντος πρέπει

να αξιολογείται, αν χρειάζεται. Τα αποτελέσματα αυτών των αξιολογήσεων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τη διάθεση των παραγόμενων υλικών.

18.37 Πρέπει να τηρούνται αρχεία των περιστατικών επιμόλυνσης.

18.38 Ο εξοπλισμός που χρησιμοποιείται από κοινού για πολλά προϊόντα μπορεί να δικαιολογεί επιπρόσθετη εξέταση μετά από τον καθαρισμό μεταξύ εναλλασσόμενων παραγωγών προϊόντων, όπως απαιτείται, ώστε να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

18.4 Συγκομιδή, Απομόνωση και Καθαρισμός

18.40 Τα στάδια συγκομιδής, είτε προς απομάκρυνση κυττάρων ή κυτταρικών συστατικών ή προς συλλογή κυτταρικών συστατικών μετά από διάσπαση, πρέπει να διεξάγονται σε εξοπλισμό και σε χώρους που έχουν σχεδιασθεί προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος επιμόλυνσης.

18.41 Οι διαδικασίες συγκομιδής και καθαρισμού που απομακρύνουν ή απενεργοποιούν τον παράγοντα οργανισμό, τα κυτταρικά υπολείμματα και τα συστατικά του μέσου (ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιούν την αποικοδόμηση, την επιμόλυνση και την ελάττωση της ποιότητας) πρέπει να είναι κατάλληλες, ώστε να εξασφαλίζεται ότι το ενδιάμεσο προϊόν ή το API ανακτάται με σταθερή ποιότητα.

18.42 Όλος ο εξοπλισμός πρέπει να καθαρίζεται σωστά και, όπου απαιτείται, να απολυμαίνεται μετά από τη χρήση. Πολλαπλές διαδοχικές παραγωγές παρτίδων χωρίς καθαρισμό μπορούν να χρησιμοποιούνται, αν δεν τίθεται σε κίνδυνο η ποιότητα του ενδιάμεσου προϊόντος ή του API.

18.43 Αν χρησιμοποιούνται ανοικτά συστήματα, ο καθαρισμός πρέπει να διεξάγεται σε περιβαλλοντικές συνθήκες κατάλληλες για τη διατήρηση της ποιότητας του προϊόντος.

18.44 Επιπρόσθετοι έλεγχοι, όπως η χρήση ρητινών χρωματογραφίας για αποκλειστική χρήση ή η διενέργεια πρόσθετων δοκιμών, μπορεί να είναι απαραίτητοι όταν ο εξοπλισμός πρόκειται να χρησιμοποιηθεί για πολλά προϊόντα.

18.5 Στάδια Απομάκρυνσης / Απενεργοποίησης των ιών

18.50 Για περισσότερο ειδικές πληροφορίες δείτε την Κατευθυντήρια Γραμμή Q5A του ICH Ποιότητα των Βιοτεχνολογικών Προϊόντων: Αξιολόγηση της Ιικής Ασφάλειας των Βιοτεχνολογικών Προϊόντων που Παράγονται από Κυτταρικές Γραμμές Ανθρώπινης ή Ζωικής Προέλευσης.

18.51 Τα στάδια της απομάκρυνσης και της απενεργοποίησης των ιών είναι κρίσιμα στάδια επεξεργασίας για ορισμένες διαδικασίες και πρέπει να διεξάγονται εντός των επικυρωμένων ως προς τη αξιοπιστία (validated) παραμέτρων τους.

18.52 Πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες προφυλάξεις ώστε να αποτρέπεται η ενδεχόμενη επιμόλυνση από ιούς κατά τα στάδια προ (pre-viral) έως μετά (post-viral) την απομάκρυνση/ απενεργοποίηση των ιών. Συνεπώς, η εφαρμογή ανοικτής διαδικασίας πρέπει να διεξάγεται σε χώρους, οι οποίοι είναι ξεχωριστοί από άλλες δραστηριότητες επεξεργασίας και έχουν ξεχωριστές μονάδες χειρισμού του αέρα.

18.53 Ο ίδιος εξοπλισμός δεν χρησιμοποιείται κανονικά για διαφορετικά στάδια καθαρισμού. Ωστόσο, αν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί ο ίδιος εξοπλισμός, αυτός πρέπει να καθαρίζεται και να απολυμαίνεται κατάλληλα πριν ξαναχρησιμοποιηθεί. Πρέπει να λαμβάνονται κατάλληλες προφυλάξεις για να αποφεύγεται η ενδεχόμενη μεταφορά ιών (π.χ. μέσω του εξοπλισμού ή του περιβάλλοντος) από προηγούμενα στάδια.

19. APIs για Χρήση σε Κλινικές Δοκιμές

19.1 Γενικά

19.10 Για την παραγωγή ενός νέου API για ερευνητική χρήση κατά την ανάπτυξή του δεν είναι απαραίτητοι όλοι οι έλεγχοι των προηγούμενων τμημάτων αυτού του Οδηγού. Το Τμήμα 19 παρέχει εξειδικευμένη καθοδήγηση αποκλειστική για αυτές τις περιπτώσεις.

19.11 Οι έλεγχοι που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή των APIs για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να είναι συνεκτικοί με τη φάση της ανάπτυξης του φαρμακευτικού προϊόντος στο οποίο ενσωματώνεται το API. Οι διαδικασίες επεξεργασίας και ελέγχου πρέπει να είναι ευέλικτες ώστε να παρέχουν τη δυνατότητα αλλαγών καθώς εμπλουτίζεται η γνώση για τη διαδικασία και η κλινική δοκιμή ενός φαρμακευτικού προϊόντος μεταβαίνει από τις προ-κλινικές φάσεις στις κλινικές φάσεις. Όποτε η ανάπτυξη του φαρμάκου φθάσει στη φάση, όπου το API παράγεται για χρήση σε φαρμακευτικά προϊόντα, που προορίζονται για κλινικές δοκιμές, οι παραγωγοί πρέπει να διασφαλίζουν ότι τα APIs παράγονται σε κατάλληλες εγκαταστάσεις με την χρήση κατάλληλων διαδικασιών παραγωγής και ελέγχου για να διασφαλίζεται η ποιότητα του API.

19.2 Ποιότητα

19.20 Κατά την παραγωγή των APIs για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλες αρχές των Κανόνων Καλής Παραγωγής (GMP) με κατάλληλο μηχανισμό έγκρισης για κάθε παρτίδα.

19.21 Μια μονάδα(ες) ποιότητας ανεξάρτητη(ες) από την παραγωγή πρέπει να καθορίζεται για την έγκριση ή την απόρριψη κάθε παρτίδας API για χρήση σε κλινικές δοκιμές.

19.22 Μερικές από τις λειτουργίες ελέγχου που συνήθως διεξάγονται από την(ις) μονάδα(ες) ποιότητας είναι δυνατόν να διεξάγονται σε άλλες οργανωτικές μονάδες.

19.23 Τα μέτρα ποιότητας πρέπει να περιλαμβάνουν ένα σύστημα ελέγχου των πρώτων υλών, των υλικών συσκευασίας, των ενδιαμέσων προϊόντων και των APIs.

19.24 Τα προβλήματα στην παραγωγική διαδικασία και στην ποιότητα πρέπει να αξιολογούνται.

19.25 Η επισήμανση των APIs που προορίζονται για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να ελέγχεται κατάλληλα και πρέπει να ταυτοποιεί ότι το υλικό προορίζεται για ερευνητική χρήση.

19.3 Εξοπλισμός και Εγκαταστάσεις

19.30 Κατά τη διάρκεια όλων των φάσεων της κλινικής ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μικρής κλίμακας εγκαταστάσεων ή εργαστηρίων για την παραγωγή παρτίδων των APIs για χρήση σε κλινικές δοκιμές, πρέπει να εφαρμόζονται διαδικασίες ώστε να διασφαλίζεται ότι ο εξοπλισμός είναι βαθμονομημένος, καθαρός και κατάλληλος για τη χρήση για την οποία προορίζεται.

19.31 Οι διαδικασίες για τη χρήση των εγκαταστάσεων πρέπει να διασφαλίζουν ότι ο χειρισμός των υλικών γίνεται με τρόπο που ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο επιμόλυνσης και διασταυρούμενης επιμόλυνσης.

19.4 Έλεγχος των Πρώτων Υλών

19.40 Οι πρώτες ύλες, που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή των APIs για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει

να αξιολογούνται με έλεγχο, ή να παραλαμβάνονται με ανάλυση του προμηθευτή και να υπόκεινται σε έλεγχο ταυτότητας. Όταν ένα υλικό θεωρείται επικίνδυνο, η ανάλυση του προμηθευτή επαρκεί.

19.41 Σε ορισμένες περιπτώσεις, η καταλληλότητα μιας πρώτης ύλης μπορεί να προσδιορισθεί πριν τη χρήση με βάση την αποδοχή σε μικρής κλίμακας αντιδράσεις (δηλ. έλεγχος χρήσης) μάλλον παρά μόνο με διεξαγωγή αναλυτικού ελέγχου.

19.5 Παραγωγή

19.50 Η παραγωγή των APIs για χρήση σε κλινικές δοκιμές πρέπει να τεκμηριώνεται σε εργαστηριακά σημειωματάρια, αρχεία παρτίδων ή με άλλα κατάλληλα μέσα. Τα έγγραφα αυτά πρέπει να περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση των υλικών παραγωγής, του εξοπλισμού, της παραγωγικής διαδικασίας και των επιστημονικών παρατηρήσεων.

19.51 Οι αναμενόμενες αποδόσεις μπορεί να έχουν μεγαλύτερες διακυμάνσεις και να είναι λιγότερο καθορισμένες από τις αναμενόμενες αποδόσεις που χρησιμοποιούνται σε εμπορικές διαδικασίες. Δεν αναμένονται διερευνήσεις στις διακυμάνσεις της απόδοσης.

19.6 Επικύρωση της αξιοπιστίας (validation)

19.60 Η διαδικασία επικύρωσης της αξιοπιστίας για την παραγωγή των APIs για χρήση σε κλινικές δοκιμές κανονικά δεν εφαρμόζεται, όταν παράγεται μια μόνο παρτίδα API ή όταν οι μεταβολές της διαδικασίας κατά την ανάπτυξη του API καθιστούν δύσκολη ή μη ακριβή την επανάληψης της παρτίδας. Ο συνδυασμός των ελέγχων, η βαθμονόμηση και, όταν έχει εφαρμογή, η καταλληλότητα του εξοπλισμού διασφαλίζουν την ποιότητα του API κατά την φάση της ανάπτυξης.

19.61 Η επικύρωση της αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το Τμήμα 12 όταν οι παρτίδες παράγονται για εμπορική χρήση, ακόμη και όταν οι παρτίδες αυτές παράγονται σε πιλοτική ή σε μικρή κλίμακα.

19.7 Αλλαγές

19.70 Κατά την ανάπτυξη αναμένονται αλλαγές, καθώς αποκτώνται γνώσεις και κλιμακώνεται η παραγωγή. Κάθε αλλαγή στην παραγωγή, τις προδιαγραφές ή τις διαδικασίες ελέγχου πρέπει να καταγράφεται επαρκώς.

19.8 Εργαστηριακοί Έλεγχοι

19.80 Παρόλο που οι αναλυτικές μέθοδοι που εφαρμόζονται για να αξιολογηθεί μια παρτίδα API για κλινικές δοκιμές μπορεί να μην έχουν ακόμη επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους, πρέπει να είναι επιστημονικά σωστές.

19.81 Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα για την φύλαξη δειγμάτων ως απόθεμα από όλες τις παρτίδες. Το σύστημα αυτό πρέπει να διασφαλίζει ότι επαρκής ποσότητα από κάθε δείγμα-απόθεμα φυλάσσεται για κατάλληλη χρονική διάρκεια μετά από την έγκριση, την λήξη ή τη διακοπή μιας εφαρμογής.

19.82 Ο καθορισμός ημερομηνίας λήξης και επανελέγχου όπως ορίζεται στο Τμήμα 11.6 εφαρμόζεται σε υφιστάμενα APIs που χρησιμοποιούνται σε κλινικές δοκιμές. Για τα νέα APIs, δεν εφαρμόζεται κανονικά το Τμήμα 11.6 σε πρώιμες φάσεις των κλινικών δοκιμών.

19.9 Τεκμηρίωση

19.90 Πρέπει να υπάρχει ένα σύστημα που να διασφαλίζει ότι οι πληροφορίες που αποκτήθηκαν κατά την ανάπτυξη και την παραγωγή των APIs για χρήση σε κλινικές δοκιμές είναι τεκμηριωμένες και διαθέσιμες.

19.91 Η ανάπτυξη και η εφαρμογή των αναλυτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται για να υποστηρίξουν την αποδέσμευση μιας παρτίδας API για χρήση σε κλινικές δοκιμές, πρέπει να τεκμηριώνονται κατάλληλα.

19.92 Πρέπει να χρησιμοποιείται ένα σύστημα διατήρησης των αρχείων της παραγωγής και του ελέγχου και των εγγράφων. Το σύστημα αυτό πρέπει να διασφαλίζει ότι τα αρχεία και τα έγγραφα διατηρούνται για την κατάλληλη χρονική διάρκεια μετά από την έγκριση, τη λήξη ή τη διακοπή μιας εφαρμογής.

20. Λεξιλόγιο (Glossary)

Ανακατεργασία (reprocessing)

Η προσθήκη ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή API, συμπεριλαμβανομένου εκείνου που δεν συμμορφώνεται προς τα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, πίσω στη διαδικασία και η επανάληψη ενός σταδίου κρυστάλλωσης ή άλλων σταδίων κατάλληλων χημικών ή φυσικών χειρισμών (π.χ. απόσταξη, διήθηση, χρωματογραφία, κονιοποίηση) που είναι τμήμα της καθιερωμένης διαδικασίας παραγωγής. Η συνέχιση ενός σταδίου της επεξεργασίας αφού μια δοκιμασία ελέγχου κατά τη διάρκεια της διαδικασίας (in-process control) έδειξε ότι το στάδιο δεν είναι πλήρες, θεωρείται τμήμα της κανονικής διαδικασίας και όχι ανακατεργασία.

Απόδοση, Αναμενόμενη

Η ποσότητα του υλικού ή το ποσοστό της θεωρητικής απόδοσης που αναμένεται σε κάθε κατάλληλη φάση παραγωγής που βασίζεται σε προηγούμενα δεδομένα εργαστηριακά, πιλοτικής κλίμακας ή παραγωγής.

Απόδοση, Θεωρητική

Η ποσότητα που θα παρασκευαζόταν σε κάθε κατάλληλη φάση παραγωγής, βασιζόμενη στην ποσότητα του υλικού, που θα χρησιμοποιηθεί, όταν απουσιάζει οποιαδήποτε απώλεια ή σφάλμα της πραγματικής παραγωγής.

Αριθμός Παρτίδας βλέπε Παρτίδας Αριθμός

Βαθμονόμηση

Η απόδειξη ότι ένα συγκεκριμένο όργανο ή μια συσκευή παράγει αποτελέσματα εντός καθορισμένων ορίων σε σύγκριση με εκείνα που λαμβάνονται από ένα πρότυπο αναφοράς ή ένα ανιχνεύσιμο πρότυπο (traceable standard), σε κατάλληλο εύρος μετρήσεων.

Βιολογικό Φορτίο (bioburden)

Το επίπεδο και ο τύπος (π.χ. ανεπιθύμητων ή όχι,) μικροοργανισμών, οι οποίοι είναι δυνατόν να βρίσκονται σε πρώτες ύλες, στα αρχικά υλικά του API, στα ενδιάμεσα προϊόντα ή στα APIs. Το βιολογικό φορτίο δεν πρέπει να θεωρείται ως επιμόλυνση, εκτός εαν έχουν υπερβληθεί τα επίπεδα ή αν έχουν ανιχνευθεί ανεπιθύμητοι οργανισμοί (objectionable organisms).

Βοηθητικά της Παραγωγικής Διαδικασίας

Υλικά, εξαιρουμένων των διαλυτών, που χρησιμοποιούνται ως βοηθητικά κατά την παραγωγή ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή ενός API, τα οποία δεν συμμετέχουν τα ίδια σε μια χημική ή βιολογική αντίδραση (π.χ. βοηθητικό διήθησης, ενεργός άνθρακας, κ.λπ.).

Διαδικασία

Μια τεκμηριωμένη περιγραφή των εργασιών που πρέπει να εκτελεστούν, των προφυλάξεων που πρέπει να ληφθούν και των μέτρων που πρέπει να εφαρμοσθούν,

αμέσως ή εμμέσως, σχετικά με την παραγωγή ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή ενός API.

Διαλύτης

Ανόργανο ή οργανικό υγρό που χρησιμοποιείται ως φορέας για την παρασκευή διαλυμάτων ή εναιωρημάτων στην παραγωγή ενός ενδιαμέσου προϊόντος ή ενός API.

Διασταυρούμενη Επιμόλυνση (cross-contamination)

Επιμόλυνση ενός υλικού ή προϊόντος με ένα άλλο υλικό ή προϊόν.

Διασφάλιση της Ποιότητας (QA)

Το συνολικό άθροισμα των οργανωμένων ρυθμίσεων που γίνονται με σκοπό να εξασφαλίζεται ότι όλα τα APIs έχουν την ποιότητα που απαιτείται για τη χρήση για την οποία προορίζονται και ότι τηρούνται τα συστήματα ποιότητας.

Δραστικό Φαρμακευτικό Συστατικό (API) (ή Φαρμακευτική Ουσία)

Κάθε ουσία ή μίγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί στην παραγωγή ενός φαρμακευτικού προϊόντος και η οποία, όταν χρησιμοποιείται στην παραγωγή του φαρμάκου, καθίσταται δραστικό συστατικό του φαρμάκου. Οι ουσίες αυτές προορίζονται να παρέχουν φαρμακολογική δραστικότητα ή άλλη άμεση επίδραση στη διάγνωση, τη θεραπεία, την ανακούφιση, τη θεραπευτική αγωγή ή την πρόληψη της νόσου ή να επηρεάσουν τη δομή και την λειτουργία του σώματος.

Έλεγχος Καταλληλότητας (Qualification)

Ενέργεια που αποσκοπεί να αποδείξει και να τεκμηριώσει ότι ο εξοπλισμός ή τα επικουρικά συστήματα έχουν εγκατασταθεί κατάλληλα, λειτουργούν σωστά και ουσιαστικά οδηγούν στα αναμενόμενα αποτελέσματα. Ο έλεγχος της καταλληλότητας αποτελεί μέρος της επικύρωσης της αξιοπιστίας, αλλά τα μεμονωμένα στάδια του ελέγχου καταλληλότητας μόνα τους δεν συνιστούν επικύρωση της αξιοπιστίας της παραγωγικής διαδικασίας.

Έλεγχος κατά την παραγωγική διαδικασία (in -process control)

Έλεγχοι που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγής για να παρακολουθείται και, εάν απαιτείται, να ρυθμίζεται η διαδικασία και/ ή να εξασφαλίζεται ότι το ενδιάμεσο προϊόν ή το API συμμορφώνεται προς τις προδιαγραφές.

Έλεγχος της Διαδικασίας

Δείτε Έλεγχος κατά την παραγωγική διαδικασία (in-process control).

Έλεγχος Ποιότητας (QC)

Η εξέταση ή ο έλεγχος ότι ικανοποιούνται οι προδιαγραφές.

Εκ νέου επεξεργασία (reworking)

Η υποβολή ενός ενδιάμεσου προϊόντος ή API, που δεν συμφωνεί με τα πρότυπα ή τις προδιαγραφές, σε ένα ή περισσότερα στάδια επεξεργασίας τα οποία είναι διαφορετικά από την καθιερωμένη διαδικασία παραγωγής προκειμένου να ληφθεί ενδιάμεσο προϊόν ή API με αποδεκτή ποιότητα (π.χ. ανακρυστάλλωση με διαφορετικό διαλύτη).

Ενδιάμεσο προϊόν

Το υλικό που παράγεται στα διάφορα στάδια επεξεργασίας ενός API, το οποίο υφίσταται περαιτέρω μοριακή αλλαγή ή καθαρισμό πριν καταστεί API. Τα ενδιάμεσα προϊόντα μπορεί είτε να απομονωθούν είτε όχι. (Σημείωση: Ο Οδηγός αυτός αναφέρεται μόνο σε εκείνα τα ενδιάμεσα προϊόντα που παράγονται μετά από το σημείο που έχει ορίσει η εταιρεία ότι ξεκινάει η παραγωγή του API.)

Επικύρωση της αξιοπιστίας (validation)

Τεκμηριωμένο πρόγραμμα, το οποίο παρέχει υψηλού βαθμού διασφάλιση ότι μια συγκεκριμένη διαδικασία, μέθοδος ή σύστημα θα παράγει με συνέπεια το αποτέλεσμα που θα ικανοποιεί τα προκαθορισμένα κριτήρια αποδοχής.

Επιμόλυνση

Η ανεπιθύμητη εισαγωγή προσμίξεων χημικής ή μικροβιακής φύσεως ή ξένου σώματος, εντός ή πάνω σε πρώτη ύλη, ενδιάμεσο προϊόν ή API κατά την παραγωγή, τη δειγματοληψία, τη συσκευασία ή την ανασυσκευασία, την αποθήκευση ή την μεταφορά.

Ημερομηνία Επανελέγχου

Η ημερομηνία κατά την οποία ένα υλικό πρέπει να επανελεγχθεί για να διασφαλισθεί ότι ακόμη είναι κατάλληλο για χρήση.

Ημερομηνία Λήξης (expiry or expiration date)

Η ημερομηνία που αναγράφεται πάνω στον περιέκτη/ ετικέτες ενός API η οποία καθορίζει το χρόνο κατά τον οποίο το API αναμένεται να παραμείνει εντός των καθορισμένων προδιαγραφών διάρκειας ζωής, εφόσον αποθηκεύεται σε καθορισμένες συνθήκες, και μετά από τον οποίο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

Καραντίνα

Η κατάσταση στην οποία βρίσκονται τα υλικά, απομονωμένα φυσικώς ή με άλλους αποτελεσματικούς τρόπους, σε αναμονή της απόφασης για τη μεταγενέστερη έγκριση ή απόρριψή τους.

Κρίσιμο

Ο όρος περιγράφει ένα στάδιο διαδικασίας, μια συνθήκη διαδικασίας, μια απαίτηση ελέγχου ή άλλη σχετική παράμετρο ή στοιχείο το οποίο πρέπει να ελέγχεται εντός προκαθορισμένων κριτηρίων για να εξασφαλίζεται ότι το API ικανοποιεί τις προδιαγραφές του.

Κριτήρια αποδοχής

Αριθμητικά όρια, εύρη ή άλλες κατάλληλες μετρήσεις για την αποδοχή των αποτελεσμάτων ελέγχου.

Lot

Βλέπε Παρτίδα

Μητρικό Υγρό

Είναι το υγρό που παραμένει μετά από τις διαδικασίες κρυστάλλωσης ή απομόνωσης. Το μητρικό υγρό είναι δυνατόν να περιέχει υλικά που δεν έχουν αντιδράσει, ενδιάμεσα προϊόντα, μέρος του API και /ή προσμίξεις. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί για περαιτέρω επεξεργασία.

Μηχανογραφημένα Συστήματα

Μια διαδικασία ή λειτουργία ολοκληρωμένη με ένα σύστημα υπολογιστών.

Μονάδα(ες) Ποιότητας

Μια οργανωτική μονάδα ανεξάρτητη από την παραγωγή η οποία εκπληρώνει τις υπευθυνότητες τόσο της Διασφάλισης Ποιότητας όσο και του Ελέγχου Ποιότητας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη μορφή ξεχωριστών μονάδων Διασφάλισης Ποιότητας (QA) και Ελέγχου Ποιότητας (QC) ή μιας μεμονωμένη μονάδας ή ομάδας, ανάλογα με το μέγεθος και τη δομή του οργανισμού.

Παραγωγή

Όλες οι εργασίες παραλαβής υλικών, παραγωγής, συσκευασίας, ανασυσκευασίας, επισήμανσης, επανεπισήμανση, ποιοτικού ελέγχου, αποδέσμευσης, αποθήκευσης, διανομής APIs και οι σχετικοί έλεγχοι.

Παραγωγός βάσει Συμβολαίου (Contract Manufacturer)

Ο παραγωγός που αναλαμβάνει κάποια στάδια της παραγωγικής διαδικασίας εκ μέρους του αρχικού παραγωγού.

Παρασκευή (Production)

Όλες οι εργασίες που περιλαμβάνονται στην προετοιμασία ενός API από την παραλαβή των υλικών έως την επεξεργασία και τη συσκευασία του API.

Παρέκκλιση

Η απομάκρυνση από μια εγκεκριμένη οδηγία ή καθιερωμένο πρότυπο.

Παρτίδα (batch or lot)

Μια συγκεκριμένη ποσότητα υλικού που παράγεται με μια διαδικασία ή σειρά διαδικασιών με τρόπο που αναμένεται να είναι ομοιογενής εντός συγκεκριμένων ορίων. Στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, μια παρτίδα μπορεί να αντιστοιχεί σε ένα καθορισμένο τμήμα της παραγωγής. Το μέγεθος της παρτίδας μπορεί να ορισθεί είτε με μια καθορισμένη ποσότητα ή με την ποσότητα που παράγεται σε ένα καθορισμένο χρονικό διάστημα.

Παρτίδας Αριθμός (batch or lot number)

Ένας μοναδικός συνδυασμός αριθμών, γραμμάτων και/ή συμβόλων που ταυτοποιεί μια παρτίδα και από τον οποίο μπορεί να προσδιορισθεί το ιστορικό της παραγωγής και της διανομής.

Προδιαγραφή

Ένας κατάλογος ελέγχων, παραπομπών σε αναλυτικές διαδικασίες και κατάλληλων κριτηρίων αποδοχής τα οποία είναι αριθμητικά όρια, εύρη ή άλλα κριτήρια για τον περιγραφόμενο έλεγχο. Αυτός καθιερώνει το σύστημα κριτηρίων προς τα οποία πρέπει να συμμορφώνεται ένα υλικό για να θεωρείται αποδεκτό για την χρήση που προορίζεται. «Συμμόρφωση προς την προδιαγραφή» σημαίνει ότι το υλικό, όταν ελέγχεται σύμφωνα με τις αναφερόμενες αναλυτικές διαδικασίες, θα ικανοποιεί τα αναφερόμενα κριτήρια αποδοχής.

Πρόσμιξη (impurity)

Οποιοδήποτε συστατικό περιέχεται στο ενδιάμεσο προϊόν ή στο API, το οποίο δεν είναι η επιθυμητή ουσία.

Πρότυπο Αναφοράς, Δευτερεύον

Ουσία καθιερωμένης ποιότητας και καθαρότητας, όπως αποδεικνύεται με σύγκριση προς κύριο πρότυπο αναφοράς, η οποία χρησιμοποιείται ως πρότυπο αναφοράς για την εργαστηριακή ανάλυση ρουτίνας.

Πρότυπο Αναφοράς, Κύριο

Ουσία η οποία έχει αποδειχθεί μετά από εκτεταμένη σειρά αναλυτικών ελέγχων ότι είναι αυθεντικό υλικό, υψηλής καθαρότητας. Το πρότυπο αυτό μπορεί: (1) να έχει ληφθεί από μια επισήμως αναγνωρισμένη πηγή, ή (2) να έχει παρασκευασθεί με ανεξάρτητη σύνθεση, ή (3) να έχει ληφθεί από υπάρχον υλικό παραγωγής υψηλής καθαρότητας, ή (4) να έχει παρασκευασθεί με περαιτέρω καθαρισμό του υπάρχοντος υλικού παραγωγής.

Προφίλ Προσμίξεων

Η περιγραφή των ταυτοποιημένων και μη προσμίξεων που περιέχονται σε ένα API.

Πρώτες Ύλες

Ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να δηλώσει τα αρχικά υλικά, τα αντιδραστήρια και τους διαλύτες, που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή ενδιάμεσων προϊόντων ή δραστικών ουσιών.

Πρώτη Ύλη Δραστικού Φαρμακευτικού Συστατικού (API)

Μια πρώτη ύλη, ένα ενδιάμεσο προϊόν ή ένα API που χρησιμοποιείται στην παραγωγή ενός API και που ενσωματώνεται ως ένα σημαντικό δομικό τμήμα στη δομή του API. Η Πρώτη Ύλη ενός API μπορεί να είναι ένα προϊόν εμπορίου, ένα υλικό που αγοράζεται από έναν ή περισσότερους προμηθευτές βάσει συμβολαίου ή εμπορικής συμφωνίας ή παράγεται από την ίδια την εταιρεία (in-house). Οι Πρώτες Ύλες των API κανονικά διαθέτουν καθορισμένες χημικές ιδιότητες και δομή.

Πρωτόκολλο Επικύρωσης της Αξιοπιστίας (validation protocol)

Γραπτό πρόγραμμα με το οποίο καθορίζεται πώς θα διεξαχθεί η επικύρωση της αξιοπιστίας και θα καθορισθούν τα κριτήρια αποδοχής. Για παράδειγμα, το πρωτόκολλο για την παραγωγική διαδικασία καθορίζει τον εξοπλισμό της παραγωγής, τις κρίσιμες παραμέτρους της διαδικασίας / εύρη λειτουργίας, τα χαρακτηριστικά του προϊόντος, τη δειγματοληψία, τα δεδομένα ελέγχου που θα συγκεντρωθούν, τον αριθμό σειρών επικύρωσης αξιοπιστίας και τα αποδεκτά αποτελέσματα ελέγχου.

Σύστημα Υπολογιστή

Σύνολο από μηχανικά μέρη (hardware) και το σχετικό λογισμικό (software), που έχει σχεδιασθεί και συναρμολογηθεί για να εκτελεί συγκεκριμένη λειτουργία ή σύνολο λειτουργιών.

Υλικό

Ένας γενικός όρος που χρησιμοποιείται για να δηλώνει τις πρώτες ύλες (αρχικά υλικά, αντιδραστήρια, διαλύτες), τα βοηθητικά της διαδικασίας, τα APIs και τα υλικά συσκευασίας και επισήμανσης.

Υλικό Συσκευασίας

Κάθε υλικό που προορίζεται να προστατεύει ένα ενδιάμεσο προϊόν ή ένα API κατά την αποθήκευση και την μεταφορά.

Υπογεγραμμένο (υπογραφή)

Η καταγραφή του ατόμου που διεξήγαγε μια συγκεκριμένη ενέργεια ή ανασκόπηση. Η καταγραφή αυτή είναι δυνατόν να είναι τα αρχικά, πλήρης χειρόγραφη υπογραφή, προσωπική σφραγίδα ή ασφαλής ηλεκτρονική υπογραφή με θεώρηση του γνήσιου.

Υπογραφή (υπογεγραμμένο)

Δείτε τον ορισμό του υπογεγραμμένου.

Φαρμακευτική Ουσία

Δείτε Δραστικό Φαρμακευτικό Συστατικό.

Φαρμακευτικό Προϊόν

Η φαρμακοτεχνική μορφή στην τελική άμεση συσκευασία που προορίζεται για διάθεση στην αγορά (Παραπομπή Q1A).

Η απόφαση αυτή ισχύει από τη δημοσίευση της στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.
Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Η Πρόεδρος

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΝΤΩΝΙΟΥ



ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * ΤΗΛ. 210 52 79 000 * FAX 210 52 21 004